



Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacología

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UN SERVICIO DE FARMACOTERAPIA DIABÉTICA Y EDUCACIÓN TERAPÉUTICA DOMICILIARIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”

Memoria presentada por **Tânia Isabel Martins do Nascimento** para optar al grado de Doctora en Farmacia, con Mención Internacional

Sevilla, 2015



Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacología

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UN SERVICIO DE FARMACOTERAPIA DIABÉTICA Y EDUCACIÓN TERAPÉUTICA DOMICILIARIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”

Memoria presentada por **Tânia Isabel Martins do Nascimento** para optar al grado de Doctora en Farmacia, con Mención Internacional

Directoras

Dra. M^a Ángeles Fernández Arche

Dra. Rocío de la Puerta Vázquez

Sevilla, 2015



Dña. M^a DOLORES GARCÍA GIMÉNEZ, Catedrática de Farmacología y Directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UN SERVICIO DE FARMACOTERAPIA DIABÉTICA Y EDUCACIÓN TERAPÉUTICA DOMICILIARIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”, realizada por **TÂNIA ISABEL MARTINS DO NASCIMENTO** ha sido dirigida por la **Dra. Rocío de la Puerta Vázquez** y la **Dra. M^a Ángeles Fernández Arche** para aspirar al grado de Doctora en Farmacia con Mención Internacional, cumpliendo los requisitos para este tipo de trabajo.

Y para que así conste, firmo la presente.

En Sevilla, 8 Mayo 2015

Fdo.: Dña. M^a Dolores García Giménez



Dña. ROCÍO DE LA PUERTA VÁZQUEZ, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y **Dña. M^a ÁNGELES FERNÁNDEZ ARCHE**, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UN SERVICIO DE FARMACOTERAPIA DIABÉTICA Y EDUCACIÓN TERAPÉUTICA DOMICILIARIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”, realizada por **TÂNIA ISABEL MARTINS DO NASCIMENTO**, para aspirar al grado de Doctora en Farmacia con Mención Internacional, ha sido llevada a cabo bajo su dirección.

En Sevilla, 8 Mayo 2015

VºBº de los Directores

El doctorando

Fdo.: Dña. Rocío de la Puerta Vázquez

Fdo.: Tânia Isabel Martins do Nascimento

Fdo.: Dña. M^a Ángeles Fernández Arche

El presente trabajo fue parcialmente financiado por la Dirección General de la Salud (DGS), tras la presentación del proyecto de un servicio de asistencia al domicilio, donde estaba incluido el servicio de gestión y educación terapéutica de los pacientes (Proyecto nº 57/2010/out - AEDMADA).



El trabajo ganó también 2 premios en un concurso (“Prémios Hospital do Futuro 2010/2011”):

1º lugar en la categoría “Asistencia Social”

O Fórum Hospital do Futuro vem por este meio informar que o projecto **“Prestação de Serviços de gestão da Farmacoterapia ao Domicílio, associado à Educação do Doente Diabético”** ficou classificado em **1º lugar na categoria “Serviço Social”**. A Cerimónia de Entrega dos Prémios Hospital do Futuro 2010/2011 decorrerá na próxima Segunda-Feira, dia 14 de Novembro, pelas 15h45 (pedimos a vossa comparência pelo menos 30 minutos antes), no Auditório Cardeal Medeiros da Universidade Católica de Lisboa. Necessitamos da indicação do nome e cargo da pessoa que irá representar este projecto na Cerimónia, para receber o Prémio bem como um contacto de telemóvel (caso surja algum imprevisto no próprio dia) para o endereço de e-mail

Em nome do Hospital do Futuro apresento as nossas felicitações pela classificação.

3º lugar en la categoría “Accesibilidad”

Exmos. Senhores, O Fórum Hospital do Futuro vem por este meio informar que o projecto **“Prestação de Serviços de gestão da Farmacoterapia ao Domicílio, associado à Educação do Doente Diabético”** ficou classificado em **3º lugar na categoria “Acessibilidade”**. A Cerimónia de Entrega dos Prémios Hospital do Futuro 2010/2011 decorrerá na próxima Segunda-Feira, dia 14 de Novembro, pelas 15h45 (pedimos a vossa comparência pelo menos 30 minutos antes), no Auditório Cardeal Medeiros da Universidade Católica de Lisboa. Necessitamos da indicação do nome e cargo da pessoa que irá representar este projecto na Cerimónia, para receber o Prémio bem como um contacto de telemóvel (caso surja algum imprevisto no próprio dia) para o endereço de e-mail:

Em nome do Hospital do Futuro apresento as nossas felicitações pela classificação.

Pos meus pais, irmão e avô

*“É justamente a possibilidade de
realizar um sonho que torna a vida interessante”*

Paulo Coelho

Agradecimentos

Aos meus pais, à minha avó, ao meu irmão e cunhada, ao meu sobrinho e ao meu namorado, por todo o apoio que sempre me deram ao longo dos anos que decorreu o trabalho, pela força em alturas de desânimo, e pelo amor que sempre me dedicaram, o meu muito obrigada.

À Professora Doutora Dulce Estevão, acima de tudo pela sua amizade e por sempre acreditar em mim. Pelo incentivo, pelas chamadas à realidade, pelo apoio e compreensão, mesmo nos maus momentos; sei que estava sempre lá.

À Dra. D^a Maria Rocio de la Puerta Vasquez e Dra. D^a M^a Ángeles Fernández Arche, pela paciência, apoio e por toda a disponibilidade dispensada ao longo do trabalho.

Ao Dr. Eurico Gomes, Dr. Carlos Godinho, Dr. Brito e Dra. Maria do Céu Nicaú, médicos da Clínica de Diabetes da AEDMADA, pela colaboração e abertura de espírito que permitiu a realização deste trabalho.

A todo o pessoal clínico da Clínica de Diabetes da AEDMADA, enfermeiros, dietistas e psicólogo, a todo o pessoal administrativo, nomeadamente à Marta Carvalho, à Micaela Santos e a Rui Gomes, pelo apoio e colaboração em todo o processo.

À família Marques Santana, por tudo o sempre fizeram por mim, pelo carinho, pelo apoio, ajuda e incentivo durante todo este tempo.

Ao Professor Doutor Airton Petris, por ter permitido aprender um pouco mais no Brasil, pela sua amizade, dedicação e palavras sábias.

A todos os meus amigos, nomeadamente à Margarida Espírito Santo, à Sofia Cabrita (e ao André), à Vera Galinha, ao Carlos Mendes e à Emanuelle Almeida, pela amizade, pela compreensão e apoio durante todo o processo.

Aos meus colegas da Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, pela compreensão e força ao longo de todo o trabalho.

A todo o Departamento de Farmacología da Faculdade de Farmácia da Universidade de Sevilha, por permitirem a realização deste trabalho.

Índice General

Índice de Tablas.....	VI
Índice de Figuras.....	VIII
Lista de Siglas y abreviaturas.....	XII
<i>Resumo</i>	XIV
Resumen.....	XVI
<i>Abstract</i>	XVIII
Capítulo 1 – Introducción teórica.....	20
Diabetes Mellitus.....	21
1.1. Prevalencia.....	21
1.2. Clasificación y Diagnóstico.....	23
1.3. Fisiopatología de la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	28
1.3.1. Secreción normal de insulina.....	31
1.3.2. Receptor de la insulina.....	32
1.3.3. Disfunción de las células β pancreáticas.....	33
1.3.4. Resistencia a la insulina.....	34
1.3.5. Factores genéticos de la diabetes tipo 2.....	36
1.3.6. Síndrome metabólico.....	37
1.4. Complicaciones asociadas a la diabetes mellitus tipo 2.....	40
1.4.1. Complicaciones Macrovasculares.....	40
1.4.1.1. Dislipémia diabética en las complicaciones macrovasculares.....	43
1.4.1.2. Objetivos clínicos relativos a las complicaciones macrovasculares.....	46
1.4.1.2.1. Objetivos clínicos en la hipertensión arterial.....	46
1.4.1.2.2. Objetivos clínicos en la dislipémia.....	47
1.4.1.2.3. Objetivos clínicos en la agregación plaquetaria.....	49
1.4.2. Complicaciones Microvasculares.....	49
1.4.2.1. Retinopatía.....	50

1.4.2.2.	Nefropatía.....	51
1.4.2.3.	Neuropatía.....	52
1.4.2.4.	Objetivos clínicos relativos a las complicaciones microvasculares.....	52
1.4.2.4.1.	Objetivos clínicos en la retinopatía.....	53
1.4.2.4.2.	Objetivos clínicos en la nefropatía.....	53
1.4.2.4.3.	Objetivos clínicos en la neuropatía.....	55
1.5.	Terapéutica farmacológica de la diabetes.....	56
1.5.1.	Antidiabéticos orales.....	56
1.5.1.1.	Secretagogos.....	57
1.5.1.1.1.	Sulfonilureas.....	57
1.5.1.1.2.	Secretagogos no sulfonilureas.....	58
1.5.1.2.	Sensibilizadores de la acción de la insulina.....	59
1.5.1.2.1.	Biguanidas.....	59
1.5.1.2.2.	Tiazolidindionas (Glitazonas).....	60
1.5.1.3.	Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal.....	63
1.5.1.4.	Terapéutica basada en la incretina.....	63
1.5.1.4.1.	Agonistas del GLP-1.....	64
1.5.1.4.2.	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.....	66
1.5.1.5.	Inhibidores del transportador de sodio y glucosa 2.....	68
1.5.1.6.	Nuevos enfoques terapéuticos.....	72
1.5.2.	Insulinoterapia.....	76
1.5.3.	Recomendaciones generales para la gestión de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2.....	83
	Complejidad de la farmacoterapia.....	86
	Adherencia a la farmacoterapia.....	92
1.6.	Determinantes en la adherencia a la farmacoterapia.....	94
1.6.1.	Adherencia en pacientes mayores.....	104
1.6.2.	Adherencia en la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	106
	Auto-cuidados en la diabetes <i>mellitus</i>.....	108

Proceso asistencial.....	110
1.7. Atención farmacéutica (<i>Pharmaceutical Care</i>).....	110
1.7.1. Gestión de la farmacoterapia.....	113
1.8. Educación terapéutica.....	118
Capítulo 2 – Hipótesis y Objetivos.....	124
2.1. Hipótesis.....	125
2.2. Objetivos.....	125
2.2.1. Objetivo general.....	125
2.2.2. Objetivos específicos.....	125
Capítulo 3 – Metodología.....	127
Fase pre-clínica o teórica.....	130
Fase I – Modelación.....	130
3.1. Variables socio-demográficas.....	133
3.2. Variables relacionadas con los parámetros clínicos y antropométricos.....	134
3.3. Variables relacionadas con el perfil farmacoterapéutico.....	140
3.4. Variables de adherencia a la farmacoterapia.....	140
3.5. Variables de los auto-cuidados en la diabetes.....	141
3.6. Análisis estadístico.....	141
Fase II – Ensayo exploratorio.....	142
3.7. Estrategias educativas.....	142
3.8. Estrategias para la gestión de la farmacoterapia.....	143
3.9. Desarrollo de la recogida de datos.....	144
3.10. Recursos humanos.....	156
3.11. Recursos materiales.....	156
Fase III – Ensayo clínico controlado (piloto).....	157
3.12. Procedimiento para la implementación de la intervención.....	158
3.12.1. Población de referencia.....	158
3.12.2. Población del estudio.....	158

3.12.3.	Diseño del estudio.....	159
3.12.4.	Tratamiento de los grupos.....	162
3.12.5.	Consulta farmacéutica.....	163
3.12.6.	Evaluación de la intervención.....	164
3.12.7.	Análisis estadístico.....	165
3.12.8.	Aspectos éticos.....	166
Capítulo 4 – Resultados.....		167
Fase I – Modelación.....		168
Fase II – Ensayo exploratorio.....		170
4.1.	Descripción de los protocolos de intervención.....	170
Fase III – Ensayo clínico controlado (piloto).....		190
4.2.	Caracterización socio-demográfica.....	190
4.3.	Caracterización de la condición clínica inicial.....	191
4.4.	Caracterización de la consulta farmacéutica.....	197
4.5.	Caracterización de los parámetros antropométricos y cardiometabólicos.....	198
4.5.1.	Resultados pre-intervención.....	198
4.5.2.	Resultados pos-intervención.....	207
4.6.	Evaluación de la intervención en los parámetros antropométricos y cardiometabólicos.....	220
4.7.	Conocimiento sobre la diabetes y su tratamiento.....	226
4.7.1.	Resultados pre-intervención.....	226
4.7.2.	Resultados pos-intervención.....	238
4.8.	Adherencia a los auto-cuidados.....	252
4.8.1.	Resultados pre-intervención.....	252
4.8.2.	Resultados pos-intervención.....	258
4.9.	Perfil farmacoterapéutico.....	267
4.9.1.	Resultados pre-intervención.....	267
4.9.2.	Resultados pos-intervención.....	277
4.10.	Complejidad de la farmacoterapia.....	288

4.10.1. Resultados pre-intervención.....	288
4.10.2. Resultados pos-intervención.....	291
4.11. Adherencia a la farmacoterapia.....	296
4.11.1. Resultados pre-intervención.....	296
4.11.2. Resultados pos-intervención.....	302
Capítulo 5 – Discusión.....	310
Fase I – Modelación.....	311
Fase II – Ensayo exploratorio.....	312
Fase III – Ensayo clínico controlado (piloto).....	314
5.1. Datos socio-demográficos y de la condición clínica.....	314
5.2. Parámetros antropométricos y cardiometabólicos.....	315
5.3. Conocimiento sobre la diabetes y su tratamiento.....	323
5.4. Adherencia a los auto-cuidados y a la farmacoterapia.....	325
5.5. Complejidad de la farmacoterapia.....	331
Capítulo 6 – Conclusiones.....	337
Conclusão.....	338
Conclusiones.....	340
 Referencias bibliográficas.....	 342
Apéndices.....	379
Apéndice A – “Instrumento de recogida de datos – Fase I”	380
Apéndice B – “Instrumento de recogida de datos – Fase II (Versión 1)”	390
Apéndice C – “Instrumento de recogida de datos – Fase II (Versión final)”	424
Apéndice D – “Parece del Comité de Ética”	445

Índice de Tablas

Tabla I – Criterios de diagnóstico de la diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes, 2013.....	24
Tabla II – Criterios de diagnóstico de la hiperglucemia intermedia e diabetes en individuos asintomáticos, según la Asociación Americana de Diabetes, 2013.....	26
Tabla III – Categorías que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes, 2013.....	27
Tabla IV – Comparación de las definiciones del síndrome metabólico.....	38
Tabla V – Definición del síndrome metabólico por la Federación Internacional de la Diabetes, 2006.....	39
Tabla VI – Alteraciones de las lipoproteínas en la diabetes tipo 2.....	45
Tabla VII – Definición de los cambios en la excreción urinaria de albumina.....	54
Tabla VIII – Características de los antidiabéticos orales utilizados en la terapéutica de la diabetes tipo 2.....	74
Tabla IX – Farmacocinética de las diferentes formulaciones de insulina.....	79
Tabla X – Factores relacionados con el tratamiento y su efecto en la adherencia.....	101
Tabla XI – Descripción de los problemas farmacoterapéuticos.....	112
Tabla XII – Competencias del paciente diabético tras un programa de educación terapéutica al paciente.....	122
Tabla XIII – Clasificación de la obesidad, según la Organización Mundial de la Salud.....	136
Tabla XIV – Clasificación de la hipertensión arterial según criterios de la ESH/ESC.....	138
Tabla XV – Clasificación del perfil lipídico según criterios de la ESH/EASD.....	139
Tabla XVI – Definición de perfil glucémico según la Asociación Americana de Diabetes.....	140
Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores.....	150
Tabla XVIII – Tratamiento de los grupos intervinientes en el estudio.....	162
Tabla XIX – Descripción de los datos socio demográficos de la muestra y por grupos en estudio.....	191
Tabla XX – Prevalencia de complicaciones macro y microvasculares de la muestra y por grupos en estudio.....	192
Tabla XXI – Caracterización de los parámetros cardiometabólicos e antropométricos iniciales.....	198

Tabla XXII – Caracterización de los parámetros cardiometabólicos y antropométricos finales, con la respectiva diferencia entre los grupos en estudio.....	209
Tabla XXIII – Descripción de los parámetros antropométricos y cardiometabólicos antes (inicial) y después (final) de la intervención.....	222
Tabla XXIV – Descripción de los conocimientos sobre la diabetes al inicio del estudio.....	237
Tabla XXV – Descripción de los conocimientos sobre la diabetes al inicio y al final del estudio.....	244
Tabla XXVI – Descripción de los auto cuidados (inicio-fin).....	261
Tabla XXVII – Caracterización del número de medicamentos y de la complejidad terapéutica inicial, con respectiva diferencia entre los grupos.....	294
Tabla XXVIII – Caracterización de la medida de adherencia a los tratamientos inicial.....	298
Tabla XXIX – Caracterización de la medida de adherencia a los tratamientos final.....	304
Tabla XXX – Caracterización de la medida de adherencia a los tratamientos inicial y final, con respectiva diferencia entre los grupos.....	309

Índice de Figuras

Figura 1 – Prevalencia estimada de diabetes en pacientes entre 20-79 años, en el año 2013.....	22
Figura 2 – El octeto siniestro en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.....	29
Figura 3 – Relación entre la función de las células β y a sensibilidad de la insulina.....	30
Figura 4 – Secreción normal de insulina; mecanismo de liberación de insulina de las células β del páncreas.....	32
Figura 5 – Fisiopatología de la hiperglucemia y aumento de la circulación de ácidos grasos libres en la diabetes tipo 2.....	35
Figura 6 – Prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes recientemente diagnosticados o con diagnóstico consolidado.....	51
Figura 7 – Efectos pleiotrópicos del receptor GLP-1 o agonistas del GLP-1 en diversos tejidos y órganos en condiciones experimentales.....	65
Figura 8 – Mecanismo de absorción de glucosa en el intestino.....	69
Figura 9 – Mecanismo de reabsorción de glucosa en el riñón.....	70
Figura 10 – Esquema de las insulinas Humana, Lispro y Aspart.....	78
Figura 11 – Regímenes terapéuticos con insulina en la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2. a) Inicio y ajuste de los regímenes terapéuticos con insulina (2009). b) Estrategias secuenciales de insulina (2012).....	81
Figura 12 – Terapéutica anti-hiperglucémica en la diabetes mellitus tipo 2: recomendaciones generales.....	85
Figura 13 – Proceso de adherencia a los medicamentos (azul) y proceso de gestión de la adherencia (verde).....	93
Figura 14 – Factores que afectan la adherencia (dimensiones).....	95
Figura 15 – Relación de la gestión de la farmacoterapia con otros servicios prestados: el encuadramiento de la práctica farmacéutica.....	114
Figura 16 – Diagrama de los elementos fundamentales de un servicio de gestión de la farmacoterapia.....	117
Figura 17 – Descripción de las etapas de la educación terapéutica al paciente.....	120
Figura 18 – Fases secuenciales para el desarrollo de un ensayo clínico controlado y randomizado de intervenciones complejas.....	129
Figura 19 – Resultado de las estrategias educativas y de gestión de la farmacoterapia en la intervención.....	144
Figura 20 – Representación gráfica de los elementos necesarios a la toma de decisiones, utilizados para determinar los esfuerzos apropiados para alcanzar los objetivos terapéuticos (glucémicos).....	146

Figura 21 – Esquema del diseño de estudio.....	161
Figura 22 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Auto-cuidados: ejercicio físico</i>	171
Figura 23 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Auto-cuidados: alimentación</i>	172
Figura 24 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Auto-cuidados: auto-monitorización</i>	173
Figura 25 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Conocimiento y experiencia sobre las enfermedades</i>	174
Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Conocimiento sobre el proceso de uso de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia</i>	176
Figura 27 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Medicación innecesaria</i>	182
Figura 28 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Necesidad de farmacoterapia adicional</i>	183
Figura 29 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Inefectividad terapéutica</i>	184
Figura 30 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Baja dosificación</i>	185
Figura 31 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Elevada dosificación</i>	186
Figura 32 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Reacción adversa</i>	187
Figura 33 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – <i>Gestión de la farmacoterapia: Adherencia a la farmacoterapia</i>	188
Figura 34 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de patologías concomitantes con la diabetes (Grupo control).....	193
Figura 35 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de complicaciones micro y macrovasculares (Grupo control).....	194
Figura 36 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de patologías concomitantes con la diabetes (Grupo intervención).....	195
Figura 37 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de complicaciones micro y macrovasculares (Grupo intervención).....	196
Figura 38 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) inicial (Grupo control).....	199

Figura 39 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico inicial (<i>Grupo control</i>). a) Control del colesterol total; b) Control del colesterol LDL; c) Control del colesterol HDL; d) Control de los triglicéridos.....	201
Figura 40 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) inicial (<i>Grupo intervención</i>).....	204
Figura 41 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico inicial (<i>Grupo intervención</i>). a) Control del colesterol total; b) Control del colesterol LDL; c) Control del colesterol HDL; d) Control de los triglicéridos.....	206
Figura 42 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) final (<i>Grupo control</i>).....	208
Figura 43 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico final (<i>Grupo control</i>). a) Control del colesterol total; b) Control del colesterol LDL; c) Control del colesterol HDL; d) Control de los triglicéridos.....	211
Figura 44 – Distribución, en el grupo control y por sexo de la glucemia en ayunas final.....	212
Figura 45 – Distribución, en el grupo control y por sexo de la hemoglobina glicosilada final.....	214
Figura 46 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) final (<i>Grupo intervención</i>).....	215
Figura 47 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico final (<i>Grupo intervención</i>). a) Control del colesterol total; b) Control del colesterol LDL; c) Control del colesterol HDL; d) Control de los triglicéridos.....	216
Figura 48 – Distribución, en el grupo control y por sexo de la glucemia en ayunas final.....	218
Figura 49 – Distribución, en el grupo intervención y por sexo de la hemoglobina glicosilada final.....	219
Figura 50 – Diferencias de los parámetros antropométricos y cardiometabólicos (inicio y final). a) Grupo control; b) Grupo intervención.....	224
Figura 51 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo control</i>).....	227
Figura 52 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo control</i>). a) Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; b) Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.....	228
Figura 53 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo intervención</i>).....	232
Figura 54 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo intervención</i>). a) Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; b) Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.....	234
Figura 55 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo control</i>).....	239
Figura 56 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo control</i>). a) Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; b) Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.....	241
Figura 57 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo intervención</i>).....	246
Figura 58 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (<i>grupo intervención</i>). a) Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; b) Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.....	248

Figura 59 – Nivel de adherencia inicial a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo control y por sexo.....	254
Figura 60 – Nivel de adherencia inicial a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo intervención y por sexo.....	256
Figura 61 – Nivel de adherencia final a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo control y entre los sexos.....	260
Figura 62 – Nivel de adherencia final a los auto-cuidados con la diabetes en el grupo intervención y entre los sexos.....	265
Figura 63 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la diabetes <i>mellitus</i> en el grupo control y distribuidos por sexo.....	269
Figura 64 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo control y distribuidos por sexo.....	271
Figura 65 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la diabetes <i>mellitus</i> en el grupo intervención y distribuido por sexo.....	273
Figura 66 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo intervención y distribuidos por sexo.....	276
Figura 67 – Caracterización de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes <i>mellitus</i> , al final del estudio, en el grupo control y por sexo.....	278
Figura 68 – Caracterización de los medicamentos utilizados al final del estudio para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo control y por sexo.....	281
Figura 69 – Caracterización de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes <i>mellitus</i> , al final del estudio, en el grupo control y por sexo.....	284
Figura 70 – Caracterización de los medicamentos utilizados al final del estudio para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo intervención y por sexo.....	286

Lista de Siglas y Abreviaturas

AAD – Asociación Americana de Diabetes

ABC – *Ascertaining Barriers for Compliance*

ACCORD – *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADO – Antidiabéticos Orales

ADVANCE – *Action in Diabetes and Vascular Disease*

AEDMADA – *Associação para o Estudo da Diabetes Mellitus e Apoio ao Diabético do Algarve*

ApoAI – Apolipoproteína AI

ApoB – Apolipoproteína B

ARA II – Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Accidente Vascular Cerebral

CT – Colesterol total

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*

DM2 – *Diabetes Mellitus* tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil-Peptidasa-4

EASD – *European Association for the Study of Diabetes*

ECV – Enfermedades Cardiovasculares

EMA – *European Medicines Agency*

ETP – educación terapéutica del paciente

FID – Federación Internacional de Diabetes

FIELD – *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

GC – Grupo Control

GFAT – Glutamina:Fructosa-6-fostato Amidotransferasa

GI – Grupo Intervención

GIP – *Glucose-dependent Insulinotropic Polipeptide*

GLP-1 – *Glucagon-Like Peptide 1*

GLUT 2 – Transportador de la Glucosa 2

HbA₁C – Hemoglobina Glicosilada

HDL – *High Density Lipoprotein*;

HTA – Hipertensión Arterial

IAM – Infarto Agudo de Miocardio

iDPP4 – inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

IECA – Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IFG – *Impaired Fasting Glucose*

IGT – *Impaired Glucose Tolerance*

IMC – Índice de Masa Corporal

IRS – *Insulin Receptor Substrates*

IV – Intravenosa

LDL – *Low Density Lipoprotein*

NCEP:ATP III – *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*

NF-κB – Factor Nuclear κB

NGSP – *National Glycohemoglobin Standardization Program*

NPH – *Neutral Protamine Hagedorn*

NTF-α – Factor de Necrosis Tumoral α

OMS – Organización Mundial de la Salud

PAD – Presión Arterial Diastólica

PAS – Presión Arterial Sistólica

PROAVTIVE – *PROspective PioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*

SC – Subcutánea

SGLT – *Sodium-Glucose Linked Transporter*

SPD – Sociedad Portuguesa de Diabetología

SUR 1 – Receptor de Sulfonilurea

TG – Triglicéridos

TTGO – Test de Tolerancia a la Glucosa Oral

UCI – Unidad de Cuidados Intensivos

VLDL – *Very Low-Density Lipoprotein*

Resumo

A diabetes *mellitus* é uma patologia crónica, caracterizada por um estado de hiperglicémia, que resulta de alterações na secreção de insulina, na sua ação, ou em ambos. Aos pacientes diabéticos são exigidas alterações do seu comportamento diário relativamente à gestão da patologia e do seu tratamento que, muitas vezes, são difíceis de implementar, de aderir e também de manter ao longo do tempo. A não adesão ao tratamento é um problema comum na prática clínica, especialmente em pacientes assintomáticos com patologias crónicas, como a diabetes, estando relacionada com o desenvolvimento de complicações, com a progressão da patologia, com o aumento de hospitalizações e com a incapacidade prematura. Nos cuidados farmacêuticos (*pharmaceutical care*), o farmacêutico coopera com o paciente e com outros profissionais de saúde, com o objetivo de melhorar os resultados farmacoterapêuticos do paciente. A educação terapêutica é desenhada para permitir ao paciente gerir a sua patologia e o seu tratamento de forma mais autónoma, contribuindo para a melhoria dos seus resultados clínicos. Diversos estudos mostram que os cuidados domiciliários prestados por uma equipa multidisciplinar são benéficos para os pacientes, ainda que poucos sejam os estudos realizados com pacientes diabéticos idosos e onde o profissional de farmácia faça parte da equipa.

O objetivo principal do trabalho foi avaliar a eficácia de uma intervenção baseada na gestão da farmacoterapia de pacientes idosos, diabéticos tipo 2, associada à educação terapêutica, no domicílio, com a finalidade de melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Em primeiro lugar, foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de encontrar trabalhos na área da gestão da farmacoterapia e da educação terapêutica na diabetes, levados a cabo por farmacêuticos, permitindo o desenvolvimento de um plano de intervenção (Fase teórica). Foi também realizada uma caracterização dos pacientes da “Clínica de Diabetes” da Associação para o Estudo da Diabetes *Mellitus* e Apoio ao Diabético do Algarve (AEDMADA), permitindo realizar um diagnóstico da situação dos pacientes e definir as suas necessidades (Fase I), formalizando os principais componentes da intervenção a desenvolver. Posteriormente, elaborou-se um protocolo de intervenção baseado em estratégias educativas (modelos e teorias de autorregulação do comportamento e educação terapêutica do paciente) e estratégias de gestão da farmacoterapia, baseadas na metodologia de *Pharmaceutical Care* (Fase II). Este protocolo foi avaliado através de um estudo experimental controlado (longitudinal-prospetivo), onde o grupo intervenção (n=44) recebeu um serviço de gestão da farmacoterapia associada à educação terapêutica individualizada, ao domicílio, e o grupo

controle (n=43) recebeu os cuidados de saúde habituais (Fase III). A avaliação da intervenção fez-se através dos resultados das variáveis em estudo (parâmetros cardiometabólicos, conhecimentos sobre diabetes e o seu tratamento, adesão aos autocuidados e à farmacoterapia, e complexidade da farmacoterapia), antes e depois da intervenção, em comparação com o grupo controle.

Depois de um período de 6 meses de intervenção, verificou-se uma melhoria significativa dos parâmetros cardiometabólicos dos pacientes intervencionados, quando foram comparados com os valores determinados no início do estudo, e quando comparados com os valores do grupo controle, depois de um mesmo período de tempo, principalmente a glicémia em jejum. Também no conhecimento sobre a diabetes e o seu tratamento se verificou um aumento significativo relativamente ao início, nos pacientes do grupo intervenção, especialmente no conhecimento sobre os medicamentos que tomavam e sobre a prevenção e tratamento da hiperglicémia. A adesão aos autocuidados nos pacientes do grupo intervenção aumentou, especialmente nas dimensões da alimentação, do exercício físico e da monitorização da glicémia. O número de medicamentos por paciente diminuiu no grupo intervenção, bem como a complexidade da farmacoterapia. A adesão à farmacoterapia, ainda que elevada no início do estudo, apresentou um aumento significativo nos pacientes do grupo intervenção.

O estudo permitiu concluir que uma intervenção farmacêutica domiciliária de pacientes diabéticos tipo 2 idosos pode constituir uma ferramenta valiosa no controlo da patologia e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-Chave: Adesão à farmacoterapia, Autocuidados; Complexidade da farmacoterapia; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Educação terapêutica; Gestão da farmacoterapia.

Resumen

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica, caracterizada por un estado de hiperglucemia que resulta de alteraciones en la secreción de la insulina, en su acción, o en ambos. A los pacientes diabéticos se les exigen cambios de comportamientos diarios que, muchas veces, son difíciles de realizar, especialmente en cuanto a la adherencia y la persistencia de dichos cambios se refiere. La no adherencia al tratamiento es un problema común en la práctica clínica, principalmente en pacientes asintomáticos con enfermedades crónicas, como la diabetes, estando relacionada con el desarrollo de complicaciones, con la progresión de la enfermedad, con el aumento de hospitalizaciones y con la discapacidad prematura. En la atención farmacéutica (*pharmaceutical care*), el farmacéutico coopera con el paciente y con otros profesionales de salud, con el objetivo de mejorar los resultados farmacoterapéuticos del paciente. La educación terapéutica está diseñada para permitir al paciente gestionar su enfermedad y tratamiento, de forma más autónoma, contribuyendo, con ello, a la mejoría de sus resultados clínicos. Diversos estudios muestran que los cuidados domiciliarios por un equipo multidisciplinar son beneficiosos para los pacientes, aunque son pocos los estudios realizados en pacientes diabéticos mayores, en los que el profesional farmacéutico forme parte de estos equipos de cuidados.

El objetivo general del trabajo fue evaluar la eficacia de una intervención basada en la gestión de la farmacoterapia de pacientes mayores, diabéticos tipo 2, asociada a una educación terapéutica en el domicilio, con el fin de mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

En primer lugar, fue realizada una revisión bibliográfica dirigida a encontrar trabajos en el área de la gestión de la farmacoterapia y de la educación terapéutica en la diabetes llevada a cabo por farmacéuticos, permitiendo el desarrollo de un plan de intervención (Fase teórica). Fue también realizada una caracterización de los pacientes de la “Clínica de Diabetes” de la Asociación para el Estudio de la Diabetes *Mellitus* y Apoyo al Diabético del Algarve (AEDMADA), permitiendo realizar un diagnóstico de la situación de los pacientes y definir sus necesidades (Fase I), formalizando los principales componentes de la intervención a desarrollar. Posteriormente, se elaboró un protocolo de intervención basado en estrategias educativas (modelos y teorías de autorregulación del comportamiento y educación terapéutica del paciente) y estrategias de gestión de la farmacoterapia basadas en la metodología de *Pharmaceutical Care* (Fase II). Este protocolo fue evaluado a través de un estudio experimental controlado (longitudinal-prospectivo) donde el grupo intervención (n=44) recibió un servicio de gestión de la farmacoterapia asociada a la educación terapéutica individualizada, en el

domicilio, y el grupo control (n=43) recibió los cuidados de salud habituales (Fase III). La evaluación de la intervención se hizo a través de los resultados de las variables en estudio (parámetros cardiometabólicos, conocimiento con relación a la diabetes y su tratamiento, adherencia a los auto-cuidados y a la farmacoterapia y complejidad de la farmacoterapia), antes y después de la intervención, en comparación con el grupo control.

Después de un período de 6 meses de intervención se verificó una mejoría significativa de los parámetros cardiometabólicos de los pacientes intervenidos, cuando fueron comparados con los valores determinados en el inicio del estudio, y cuando fueron comparados con los valores del grupo control, tras el mismo período, principalmente en la glucemia en ayunas. También en el conocimiento sobre la diabetes y su tratamiento se verificó un aumento significativo relativamente al inicio, en el grupo intervención, especialmente en el conocimiento sobre los medicamentos que tomaban y sobre la prevención y tratamiento de la hiperglucemia. La adherencia a los auto-cuidados en los pacientes del grupo intervención aumentó especialmente en las dimensiones de la nutrición, del ejercicio físico y de la monitorización de la glucemia. En general, el número de medicamentos por paciente disminuyó en el grupo intervención, bien como la complejidad de la farmacoterapia. La adherencia a la farmacoterapia, aunque elevada en el inicio del estudio, presentó un aumento significativo en los pacientes del grupo intervención.

El estudio permitió concluir que una intervención farmacéutica domiciliaria de pacientes diabéticos tipo 2 mayores constituye una herramienta valiosa en el control de la enfermedad y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Palabras-Clave: Adherencia a la farmacoterapia; Auto-cuidados; Complejidad de la farmacoterapia; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Educación terapéutica; Gestión de la farmacoterapia.

Abstract

Diabetes *mellitus* is a chronic disease characterized by a hyperglycemia state, resulting from abnormalities in insulin secretion, in its action, or both. Changes in daily routine and on the management of the disease and treatment are required in diabetic patients. These changes are often difficult to make and maintain, especially with regard to adherence. Non-adherence to treatment is a common problem in clinical practice, especially in asymptomatic patients with chronic diseases, such as diabetes, being related to the development of complications, with the progression of the disease, with increased hospitalizations and premature disability. In pharmaceutical care, the pharmacist cooperates with the patient and other health professionals, with the goal of improving patient pharmacotherapy outcomes. Therapeutic education is designed to allow the patients to manage their disease and treatment, more autonomously, contributing to the improvement of clinical outcomes. Studies show that home care, carried out by a multidisciplinary team, is beneficial for patients, although there are only few studies available including elderly diabetic patients and where the pharmacist is included in the team.

The overall objective of this study was to evaluate the efficacy of an intervention based on medication therapy management associated with a therapeutic education of elderly patients with type 2 diabetes *mellitus*, at home, in order to improve clinical outcomes for patients.

First, literature review was carried out to search published work related to medication therapy management and therapeutic education in type 2 diabetes, conducted by pharmacists, allowing the development of an intervention plan (Theoretical phase). A characterization of the “Diabetes Clinic” patients, of the Associação para o Estudo da Diabetes *Mellitus* e Apoio ao Diabético do Algarve (AEDMADA), was also performed allowing a diagnosis of the situation of patients and to define their needs (Phase I), formalizing the main components of the intervention. Subsequently, an intervention protocol based on educational strategies (models and theories of self-regulation of behavior and therapeutic patient education) and management strategies of pharmacotherapy based on the methodology of Pharmaceutical Care (Phase II) was developed. This protocol was evaluated through a controlled experimental study (longitudinal, prospective) where the intervention group (n = 44) received a management service of pharmacotherapy associated with individualized therapeutic education, at home, and the control group (n = 43) received the usual health care (Phase III). The evaluation of the intervention was based in the analysis of the obtained results for the study variables (cardiometabolic parameters, knowledge regarding diabetes and its treatment,

adherence to self-care behavior and pharmacotherapy and complexity of pharmacotherapy), before and after intervention, as compared to the control group.

After a period of 6 months of intervention, we observed a significant improvement of the cardiometabolic parameters of the intervention group patients, mainly in fasting blood glucose, when compared with the baseline values, and with the control group, after the same period of time. A significant increase, relative to baseline in the intervention group, was also observed in relation to their knowledge about diabetes and its treatment, especially in the knowledge about the medication they were taking and the prevention and treatment of hyperglycemia. Adherence to self-care behaviors in the intervention group significantly increased in the dimensions of nutrition, physical exercise and blood glucose monitoring. Overall, the number of drugs prescribed per patient decreased in the intervention group, as well as the complexity of pharmacotherapy. Adherence to pharmacotherapy was already higher in the baseline but a significant increase was observed in the intervention group.

In conclusion, the obtained results demonstrated that a home care pharmaceutical intervention in elderly type 2 diabetic patients can be a valuable tool in disease control and improving the quality of life of patients.

Keywords: Medication adherence; Pharmacotherapy complexity; Pharmacotherapy management; Self-care; Therapeutic education; Type 2 diabetes *mellitus*.

Capítulo 1

Introducción teórica

Introducción teórica

Diabetes *Mellitus*

1.1. Prevalencia

La diabetes *mellitus* es un tipo de enfermedad metabólica, caracterizada por un estado de hiperglucemia crónica, resultante de alteraciones en la secreción de insulina, en su acción, o en ambos, acompañado de un disturbio en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Este estado de hiperglucemia se encuentra asociado a daños a largo plazo y a la disfunción y quiebra de varios órganos, especialmente, los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos⁽¹⁾.

La diabetes alcanzó proporciones epidémicas afectando cerca de 371 millones de individuos en todo el mundo, con una prevalencia de 8.3%, según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID) del año de 2012⁽²⁾. Datos del año de 2013 han revelado un incremento en el número de diabéticos, alcanzando 382 millones de individuos, entre los 20 y los 79 años, manteniéndose la prevalencia de 8.3%, pero con un 46% de ellos aún sin diagnosticar⁽³⁾ (Figura 1). Se prevé que en el año 2035, la diabetes afecte cerca de 592 millones de personas, significando esta cifra, un incremento de un 55%, con una mayor prevalencia en los hombres que en las mujeres⁽³⁻⁵⁾. Este aumento será mayor en los países en desarrollo, principalmente en la China e India, países que actualmente presentan ya el mayor número de individuos con diabetes (98.4 y 65.1 millones, respectivamente). Sin embargo, los Estados Unidos son el tercer país con mayor número de diabéticos (24.4 millones), seguido de Brasil y Federación de Rusia (11.9 y 10.9 millones respectivamente)^(3, 5-7).

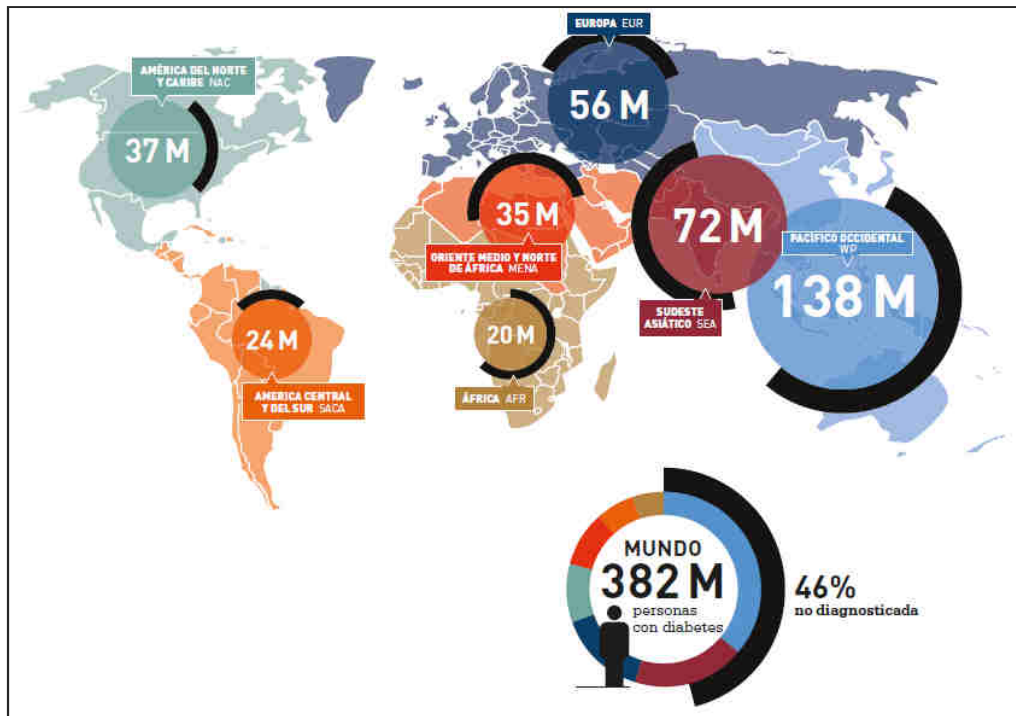


Figura 1 – Prevalencia estimada de diabetes en pacientes entre 20-79 años, en el año 2013⁽³⁾.

En Portugal, de acuerdo con un informe realizado recientemente, cerca de un tercio de la población tiene diabetes tipo 2, o es pre-diabético, con una prevalencia de cerca de 12,9%, de los cuales, 5,6% no se encuentran diagnosticados. Se verificó una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de diabetes entre hombres y mujeres, y una correlación directa entre el incremento de la prevalencia y el envejecimiento de los individuos. En realidad, el 30.3% de los hombres y el 24.3% de las mujeres en un rango de edad de 60-79 años, tiene diabetes⁽⁸⁾. En el año de 2009, la prevalencia de la diabetes en Portugal era de 11,7%. Los datos de los últimos años sugieren un aumento de 80% en la incidencia de esta patología en el país, en los últimos 10 años^(9, 10). Teniendo en cuenta los datos de Portugal y de Europa, se percibe que la prevalencia de diabetes en el país es casi el doble de la prevalencia Europea (6,7%), previéndose una prevalencia en 2030 del 15.2%⁽⁶⁾. A nivel de la región del Algarve, en 2009, la cifra alcanzaba cerca de un 11% de diabéticos diagnosticados⁽⁹⁾.

1.2. Clasificación y Diagnóstico

Según la Asociación Americana de la Diabetes (AAD), la clasificación de la diabetes *mellitus* incluye cuatro clases clínicas distintas⁽¹⁾. Todavía, identificar el tipo de diabetes de un individuo, depende muchas veces, de las circunstancias presentes en el momento del diagnóstico, y muchos individuos diabéticos no se encuadran fácilmente en una única clase. Las clases clínicas de diabetes son:

1. **Diabetes *mellitus* tipo 1:** es la que resulta de una destrucción de las células β del páncreas, llevando generalmente a una total deficiencia de producción de insulina. Esta clase de diabetes afecta cerca de 5-10% de los pacientes diabéticos.
2. **Diabetes *mellitus* tipo 2:** resultante de numerosos mecanismos fisiopatológicos y con factores de riesgo implicados. Este tipo de diabetes varía entre una predominante resistencia a la insulina con relativa deficiencia de la misma, y un predominante defecto en la secreción de insulina con resistencia a la insulina^(11, 12).
3. **Diabetes *mellitus* gestacional:** es una patología diagnosticada durante el embarazo y definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o reconocimiento durante el embarazo. La mayoría de los casos se resuelve en el parto, pero la mujer presentará ya un factor de riesgo para desarrollar diabetes posteriormente.
4. **Otros tipos específicos de diabetes resultantes de distintas causas:** Incluye casos como, el defecto genético en la función de las células β del páncreas (*Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY*) o en la acción de la insulina; patologías del páncreas exógeno (por ejemplo, pancreatitis, neoplasia pancreática o fibrosis quística); diabetes inducida por fármacos o químicos (por ejemplo, los glucocorticoides, agonistas β adrenérgicos, tiazidas); entre otros.

La diabetes tipo 2, es el tipo de diabetes más frecuente. Entre 90-95% de los individuos diabéticos, presentan esta patología^(13, 14). El tipo 2 engloba los individuos que

presentan resistencia a la insulina y, generalmente, presentan una deficiencia relativa de insulina, por lo menos inicialmente, contrariamente al tipo 1 que presenta una deficiencia absoluta⁽¹³⁾.

La definición de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), anteriormente denominada *diabetes mellitus no insulino-dependiente*, fue modificada por la Asociación Americana de Diabetes en 2003⁽¹⁵⁾ y establecidos los criterios de diagnóstico, que son revisados anualmente (Tabla I). Durante décadas, el diagnóstico de diabetes fue basado en criterios de niveles de glucosa: niveles de glucosa plasmática en ayunas o el test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO). En el año de 1997, el primer comité de expertos sobre el diagnóstico y clasificación de la diabetes *mellitus*, revisó los criterios de diagnóstico basados en la presencia de retinopatía como el factor clave del límite de glucosa plasmática⁽¹³⁾.

Tabla I – Criterios de diagnóstico de la diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes, 2013⁽¹³⁾.

1.	HbA _{1c} ≥ 6,5%. El test deberá realizarse en un laboratorio que utilice un método certificado por la NGSP y estandarizado para el DCCT. ‡
O	
2.	Glucosa pre-prandial (en ayuno) ≥ 126 mg/dL. En ayuno se define por lo menos 8 horas sin cualquier ingestión calórica. ‡
O	
3.	Glucosa plasmática 2h después de un TTGO ≥ 200mg/dL. El test deberá realizarse según las normas de la OMS, el equivalente a 75g de glucosa anhidra en agua. ‡
O	
4.	En pacientes con síntomas clásicos de una crisis de hiperglucemia* y una glucosa plasmática casual** ≥ 200mg/dL. ‡

‡ En ausencia de una hiperglucemia inequívoca, los criterios 1 o 3 deberán ser confirmados por repetición del test. *Poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin explicación. ** Cualquier hora del día sin considerar la hora de la última comida.

Leyenda: DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*; NGSP – *National Glycohemoglobin Standardization Program*; TTGO – Test de Tolerancia a la Glucosa Oral.

Recientemente fue incluido otro criterio basado en el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})⁽¹³⁾. La hemoglobina glicosilada es un indicador de glucosa crónica, ampliamente utilizado, que refleja los niveles de glucosa en sangre por un período de 12 semanas⁽¹⁶⁾. Durante años este test no fue considerado para el diagnóstico por falta de una estandarización del ensayo. Sin embargo, actualmente los testes de HbA_{1c}

están ampliamente estandarizados para que sus resultados puedan ser utilizados como diagnóstico. En un informe reciente, un comité internacional de expertos, recomienda la utilización del test de HbA_{1c} para diagnosticar diabetes, con un límite de $\geq 6,5\%$. El punto de 6,5% para el diagnóstico se encuentra asociado a un punto de inflexión para la prevalencia de retinopatía, como son los límites de la glucosa pre-prandial y del test TTGO⁽¹⁷⁾. El test de HbA_{1c} deberá ser realizado utilizando un método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado o rastreable para *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT - ensayo de evaluación de referencia del control de diabetes y complicaciones)⁽¹³⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en un informe reciente también hace la recomendación de la utilización del test de HbA_{1c} para el diagnóstico de diabetes, siempre que sean cumplidos todos los requisitos para su exacta medición. También, alerta, que un valor inferior a 6,5% no excluye un diagnóstico de diabetes mediante otras pruebas de glucosa⁽¹⁸⁾. Adamska y colaboradores (2012) demostraron que la sensibilidad del test de HbA_{1c} no es suficiente en muchos casos de diabetes⁽¹⁹⁾, por lo que debemos tener siempre en cuenta la recomendación de la OMS.

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una patología multi-factorial caracterizada por insulino-resistencia y disminución de la función de las células β del páncreas, en diferentes grados. Existen numerosas causas que pueden desencadenar la DM2, no siendo su etiología específica totalmente conocida⁽¹¹⁻¹³⁾. Se sabe que, contrariamente a la diabetes tipo 1, no ocurre una total destrucción de las células β del páncreas^(12, 20), pero evidencias científicas muestran que existen factores genéticos envueltos en la fisiopatología de la enfermedad^(11, 12, 15, 21), y probablemente mecanismos inflamatorios y autoinmunes⁽²²⁻²⁴⁾. El principal efecto genético lleva a una disminución de la secreción de la insulina⁽²⁵⁾, mientras la resistencia a insulina es, en gran medida, un defecto secundario adquirido, debido, en primer orden, a la obesidad⁽²⁶⁻³⁰⁾ y a los hábitos alimentarios, con elevada ingesta de grasas, directamente relacionados con la obesidad⁽³¹⁾, al sedentarismo^(32, 33), al envejecimiento⁽³⁴⁻³⁶⁾, a algunos fármacos (glucocorticoides, por ejemplo)^(37, 38) y a condiciones clínicas asociadas, como la síndrome del ovario poliquístico⁽³⁹⁾. Asociados a la insulino-resistencia, están también, descritos factores como la dislipemia⁽⁴⁰⁻⁴²⁾, la pre-hipertensión⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ y la hipertensión

arterial (HTA)^(46, 47). Estos factores son así, factores de riesgo ambientales adquiridos, y, en su mayoría, posibles de controlar por los individuos.

Está descrita una mayor incidencia de la DM2 en mujeres con historia de diabetes gestacional⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾, en determinadas razas/etnias^(7, 51-61) (americanos nativos, hispánicos/latino americanos, americanos asiáticos, o habitantes de las islas del pacífico, por ejemplo) y en descendientes directos de pacientes diabéticos⁽⁶²⁻⁶⁷⁾.

La diabetes tipo 2 es muchas veces diagnosticada tardíamente, ya que el estado de hiperglucemia se desarrolla de forma gradual y, en estados iniciales, la situación, no es suficientemente grave como para que el paciente note cualquier síntoma clásico de la diabetes (poliuria, polidipsia y polifagia)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, un estado crónico de hiperglucemia no controlado, lleva al surgimiento de complicaciones macro y microvasculares, aumentando la morbi-mortalidad asociada a la diabetes tipo 2^(11-13, 68).

Así, se deberá hacer el rastreo de la diabetes lo más temprano posible, para que se pueda controlar la hiperglucemia y por lo tanto disminuir la aparición de complicaciones al largo plazo. Los criterios de diagnóstico de diabetes en individuos asintomáticos están descritos en la tabla II⁽⁶⁹⁾.

Tabla II – Criterios de diagnóstico de la hiperglucemia intermedia e diabetes en individuos asintomáticos, según la Asociación Americana de Diabetes, 2013⁽⁶⁹⁾.

<p>Diagnostico considerado en todos os adultos con exceso de peso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$*) y con los factores de riesgo adicionales:</p>	
1.	<ul style="list-style-type: none"> • Inactividad física; • Familiares directos con diabetes; • Raza/etnia de elevado riesgo (Americanos descendientes de africanos o asiáticos; Latinos, Americanos nativos); • Mujeres con hijos con más de 4 Kg al nacer o con historia de diabetes gestacional; • Hipertensión ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o terapia anti-hipertensiva) • Niveles de colesterol-HDL $< 35 \text{ mm/dL}$ y/o niveles de triglicéridos $> 250 \text{ mg/dL}$; • Mujeres con síndrome del ovario poliquístico; • $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, IGT o IGF en testes anteriores; • Otras condiciones clínicas asociadas a la resistencia a insulina, como obesidad severa, <i>acantosis nigricans</i>; • Historia de enfermedad cardiovascular.
2.	En la ausencia de los criterios arriba, hacer el diagnóstico de hiperglucemia intermedia y diabetes a los 45 años.
3.	Se los resultados fueron normales, los testes de diagnóstico deberán ser repetidos en intervalos de 3 años, considerando una frecuencia menor dependiendo de los resultados del primer.

* Considerar los diferentes grupos étnicos.

Además de los tipos de diabetes descritos, hay un grupo intermedio de individuos que presentan un estado metabólico entre la normoglucemia y la diabetes, es decir, sus niveles de glucosa, aunque no satisfagan los criterios para la diabetes, están sin embargo, demasiado elevados para que sean considerados normales (Tabla III). Son individuos que presentan una tolerancia a la glucosa disminuida (*Impaired Glucose Tolerance* – IGT) y/o la glucemia en ayuno alterada (*Impaired Fasting Glucose* – IFG)^(13, 15).

Tabla III – Categorías que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes, 2013⁽¹³⁾.

IFG	Glucosa pre-prandial (en ayuno) de 100 mg/dL a 125 mg/dL.
IGT	Glucosa plasmática 2h después de un TTGO de 140mg/dL a 199mg/dL.
HbA _{1c} 5,7-6,4%	

Leyenda: IFG – *Impaired Fasting Glucose*; IGT – *Impaired Glucose Tolerance*.

Este estado metabólico intermedio es actualmente designado como *hiperglucemia intermedia*. Su designación anterior era *pre-diabetes*, indicando que estos individuos presentan un riesgo relativamente elevado de desarrollar diabetes. Aunque no todos los individuos con valores alterados de glucemia serán diabéticos, pero si son individuos de riesgo por la alteración en su perfil glucémico, principalmente a nivel cardiovascular⁽⁷⁰⁾. Así, valores de IFG o IGT no deben ser vistos como entidades clínicas por derecho propio, sino como factores de riesgo para la diabetes y para la enfermedad cardiovascular^(71, 72). Individuos con valores elevados de IGT o IFG presentan un riesgo cinco veces mayor a desarrollar diabetes, que los individuos normoglucémicos. El riesgo aumenta hasta doce veces más en el caso de individuos que presentan IGT y IFG concomitante⁽⁷³⁾, estando todavía más sujeto a desarrollar complicaciones macrovasculares^(74, 75).

1.3. Fisiopatología de la Diabetes *Mellitus* tipo 2

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una patología heterogénea y su fisiopatología se caracteriza por resistencia periférica a la insulina, disminución de la regulación de la producción de glucosa hepática y caída de la función de las células β del páncreas con posible fallo de estas células^(20, 76). En un estado inicial, existe un déficit de secreción de insulina por las células β y, en algunos pacientes, ese déficit de secreción se encuentra asociado a una resistencia periférica a la insulina^(77, 78).

La insulino-resistencia en el musculo y en el hígado y el fallo de las células β del páncreas, representan el centro de los defectos fisiopatológicos en la diabetes *mellitus* tipo 2. Actualmente se considera que el fallo de las células β ocurre mucho más temprano y es mucho más severo que anteriormente se pensaba. Además del musculo, el hígado y las células β , conocidos como el *triunvirato* de la diabetes, también los adipocitos (aumento de la lipólisis), el tracto gastrointestinal (deficiencia/resistencia de incretinas), las células α del páncreas (hiperglucagonemia), los riñones (aumento de la reabsorción de glucosa) y el cerebro (resistencia a la insulina) presentan un papel importante en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa en los individuos diabéticos tipo 2 (Figura 2). Todos ellos comprenden el *octeto siniestro*, un conjunto de alteraciones endógenas que llevan a que, en la diabetes: a) sean necesarios numerosos fármacos en combinación para corregir los múltiples defectos fisiopatológicos; b) el tratamiento se base en la reversión de las alteraciones patológicas conocidas y no sólo en la reducción de la HbA_{1c}; c) la terapia se inicie de forma precoz para prevenir/retrasar el progreso de insuficiencia de las células β que ya está bien establecido en los individuos con tolerancia disminuida a la glucosa⁽⁷⁹⁾.

La disfunción de las células β puede así ser considerada como un componente crítico en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Por esa razón, la relación entre la función de las células y la sensibilidad a la insulina está descrita en muchos individuos que progresan de IGT a diabetes tipo 2^(80, 81).

La hiperglucemia crónica promueve la disminución de la secreción de insulina, lo que llevó al desarrollo del concepto de *toxicidad de la glucosa*^(82, 83). El deterioro de la secreción de insulina a largo plazo es una realidad en el curso normal de la mayoría de

los pacientes con DM2 (84), terminando muchos de ellos por presentar, una deficiencia de insulina más o menos severa al cabo de unos 10 años del diagnóstico⁽⁸⁵⁾.

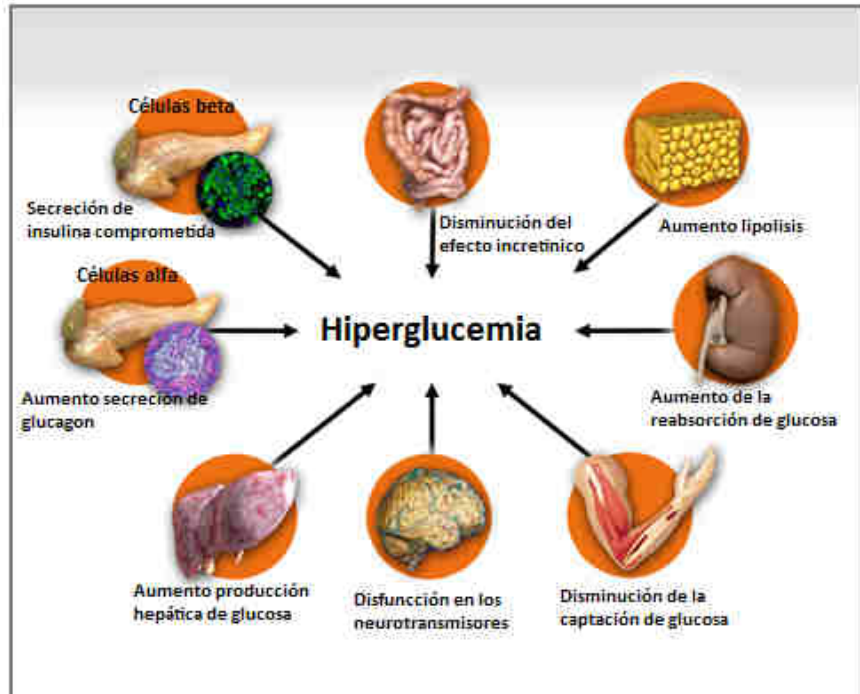
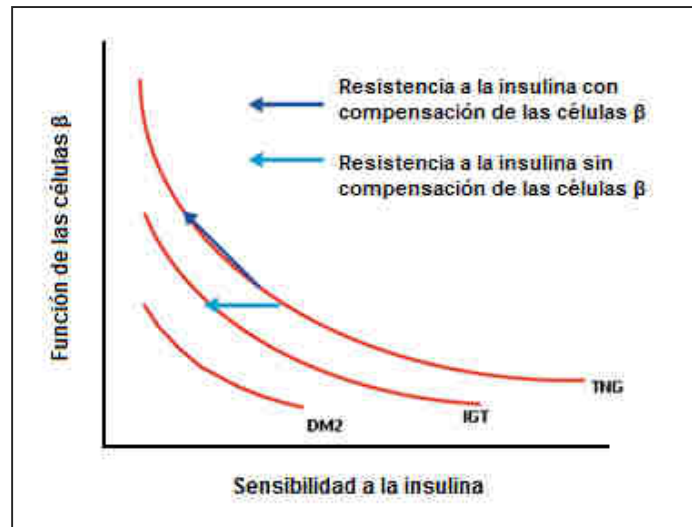


Figura 2 – El octeto siniestro en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. [Adaptado de⁽⁷⁹⁾]

Para entender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la DM2, es necesario contextualizar el control glucémico. La normoglucemia es mantenida por un equilibrio entre la secreción y la acción de la insulina. Las células β del páncreas consiguen adaptar las alteraciones en las funciones de la insulina, es decir, una disminución de la acción de la insulina es acompañada de un aumento en la secreción, y vice-versa⁽⁸⁶⁾. Existe así una relación curvilínea entre la función normal de las células β y la sensibilidad a la insulina (Figura 3). En individuos con una tolerancia normal a la glucosa (TNG) existe una relación casi directa entre la función de las células β del páncreas y la sensibilidad a la insulina, ya en individuos con tolerancia disminuida a la glucosa y en individuos diabéticos tipo 2, ocurre un desvío de esta hipérbola, por lo que la función de las células β es inadecuadamente baja para un grado específico de sensibilidad a la insulina⁽⁸⁷⁾.



Leyenda: DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IGT: Tolerancia disminuida a la glucosa; TGN: Tolerancia normal a la glucosa.

Figura 3 – Relación entre la función de las células β y a sensibilidad de la insulina.

A pesar de que numerosos estudios han sido realizados en los últimos 40 años, no existe aún, una teoría explicativa sobre el mecanismo de los efectos tóxicos de la glucosa. Se sabe que, con el paso de los años, estos mecanismos provocan daños irreversibles en los componentes celulares ^(82, 83). Los mecanismos celulares y moleculares incluyen:

1. **Aumento del flujo de la vía de la glucolisis**, responsable por la obesidad, IGT y resistencia a la insulina, cuando ocurre una sobre-expresión de glutamina:fructosa-6-fostato amidotransferasa (GFAT) en el hígado ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾;
2. **Aumento de los estados inflamatorios**, por el aumento plasmático de la proteína C reactiva y de moléculas de adhesión, así como por la inducción de la secreción de citoquinas por diferentes tipos de células, como, monocitos, adipocitos y así mismo por las células β del páncreas ^(22, 23, 92-95);
3. **Estrés oxidativo**, que en modelos *in vitro*, provoca una disminución en la respuesta de la estimulación de la producción de insulina inducida por la glucosa, y causa también alteraciones en la vía de estimulación de insulina ⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾;
4. **Aumento de la actividad de la proteína quinasa C**, proteína envuelta en la patogénesis de las complicaciones microvasculares. La proteína quinasa C es activada por el diacilglicerol intracelular, cuya concentración es glucosa

dependiente, así se puede concluir que todo esto presenta un efecto tóxico en situaciones de hiperglucemia^(99, 100);

5. **Disminución de la actividad voltaje-dependiente de los canales de calcio**, no promoviendo así la liberación de la insulina por las células β del páncreas⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾.

La toxicidad de la glucosa desempeña un papel importante en la inducción de la resistencia a la insulina y en el fallo de las células β . A través de un modelo simplista es posible formular una hipótesis para el efecto nocivo de la glucosa sobre las células β , es decir, una continua y excesiva estimulación de la secreción de insulina, lleva a la depleción de la insulina almacenada y conduce a el agotamiento de estas células⁽¹⁰⁴⁾.

El resultado de la pérdida de masa de las células β parece también ser una contribución para el inicio y evolución de la diabetes tipo 2⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾. Individuos diabéticos tipo 2 presentan una disminución de la masa de células β , donde el mecanismo subyacente es la apoptosis de las células, ya que la formación de los islotes y la replicación celular se presenta normal, pero la frecuencia de células en apoptosis parece ser diez veces superior al normal⁽⁷⁶⁾.

1.3.1. Secreción normal de insulina

La glucosa es rápidamente absorbida por las células pancreáticas a través del transportador de la glucosa 2 (GLUT 2), que es fosforilado por la glucoquinasa. Otras vías de degradación llevan a la formación de piruvato que, vía ciclo de Krebs, en la mitocondria, conduce a la formación de adenosina trifosfato (ATP). Este ATP es necesario como forma de energía para la liberación de insulina, pero está también envuelto en la despolarización de la membrana celular. La razón ADP/ATP lleva a la activación del receptor de sulfonilurea (SUR 1), que promueve el cierre de los canales de potasio sensibles al ATP, alterando el potencial de la membrana y abriendo los canales de calcio. Esta despolarización, con abertura de los canales de calcio, desencadena la liberación de los gránulos que contienen la insulina. En condiciones fisiológicas, cualquier alteración en la concentración de la glucosa plasmática podrá alterar la tasa de fosforilación de la glucosa, regulando de esta forma la tasa del

metabolismo de la glucosa en las células β y, consecuentemente, la secreción de insulina (Figura 4)⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. Existe así una inter-relación retro-alimentada entre la velocidad de secreción de insulina y la concentración de glucosa plasmática. En situaciones de elevación de la glucosa plasmática, ocurre la liberación de insulina, promoviendo la entrada de glucosa en las células y disminuyendo, por lo tanto, los niveles glucémicos y el estímulo para su secreción. De este modo, en una situación de estabilidad metabólica, la concentración de glucosa plasmática determina la tasa de secreción de insulina^(112, 113).

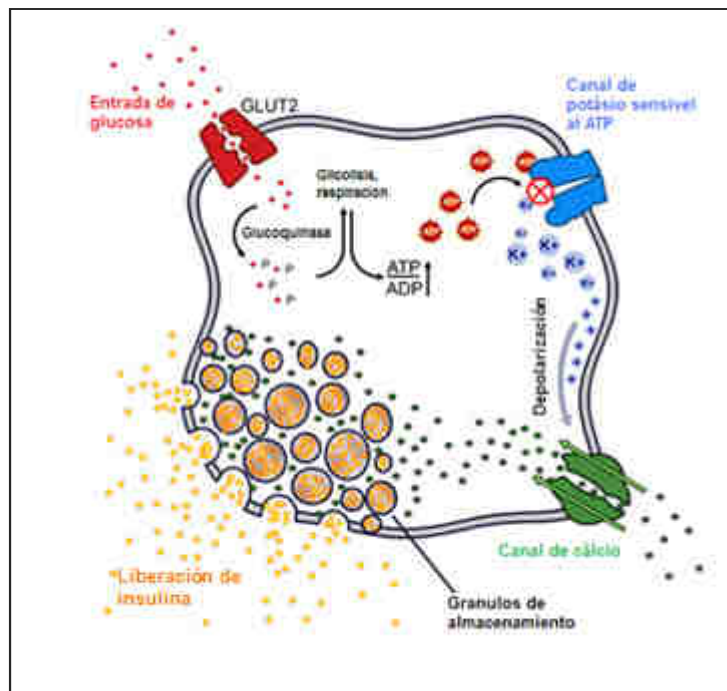


Figura 4 – Secreción normal de insulina; mecanismo de liberación de insulina de las células β del páncreas.

1.3.2. Receptor de la insulina

La señalización intracelular de la insulina se inicia con su unión a un receptor específico de la membrana, una proteína heterotetramétrica con actividad quinasa, compuesta por dos subunidades α y dos subunidades β ⁽¹¹⁴⁾. La unión de la insulina a la subunidad α permite que la subunidad β adquiera actividad quinasa, llevando a una alteración conformacional y a su auto-fosforilación, que aumenta todavía más la actividad quinasa del receptor⁽¹⁰⁹⁾. Un vez activado, el receptor de la insulina, ésta fosforila a varios de sus residuos de tirosina⁽¹¹⁵⁾. Hasta ahora han sido ya identificados, diez

substratos del receptor de la insulina, cuatro de estos pertenecientes a la familia de los receptores de la insulina (IRS – *Insulin Receptor Substrates*). Las proteínas IRS, con funciones fisiológicas establecidas, parecen desempeñar un papel importante en la resistencia a la insulina⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾. En roedores (*Mus musculus*) que no codifican para el IRS-1 (*knock-out* para IRS-1), ocurre resistencia a la insulina y un retraso en el crecimiento, pero no son hiperglucémicos^(119, 120). Se piensa que el IRS-2 podrá compensar parcialmente la ausencia del IRS-1, lo que explica el fenotipo de resistencia a la insulina sin hiperglucemia. Por otra parte, roedores *knock-out* para el IRS-2 presentan un fenotipo diferente: hiperglucemia acentuada, con anomalías en la acción de la insulina en los tejidos periféricos y fallo de la actividad de secreción de las células β , acompañada de una reducción significativa en la masa de células β pancreáticas⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Por el contrario, roedores *knock-out* para el IRS-3 y IRS-4 presentaron un crecimiento y metabolismo de la glucosa aparentemente normal⁽¹²⁴⁾.

El receptor de la insulina, además de fosforilar sus residuos de tirosina, también puede fosforilar sus residuos de serina, atenuando la transmisión del signo, a través de la disminución de la capacidad del receptor en fosforilar los residuos de tirosina, después del estímulo de la insulina⁽¹²⁵⁾. Estas fosforilaciones inhibitorias pueden causar un *feedback* negativo en la señalización de la insulina y pueden provocar resistencia a la insulina⁽¹²⁶⁾.

1.3.3. Disfunción de las células β pancreáticas

Varias anomalías en la secreción de la insulina están presentes en pacientes con diabetes tipo 2. La concentración de insulina basal puede incrementarse hasta el doble del valor normal, especialmente en pacientes hiperglucémicos obesos, sin embargo este valor se debe probablemente al aumento de glucosa plasmática. Del mismo modo, tras una comida, la concentración de insulina plasmática puede alcanzar valores superiores a los normales, debido al aumento substancial de la glucosa plasmática. Antes del desarrollo evidente de hiperglucemia, que por sí sola afecta la función de las células β , se han evidenciado defectos en la secreción de la insulina, en individuos con IGT e IFG. Así, en individuos pre-dispuestos, podrá existir un defecto en la secreción de

insulina, posiblemente con una base genética. La obesidad o simplemente el envejecimiento podrán potenciar o agravar el defecto subyacente, resultando entonces en una diabetes manifiesta⁽¹²⁷⁻¹³⁰⁾.

1.3.4. Resistencia a la insulina

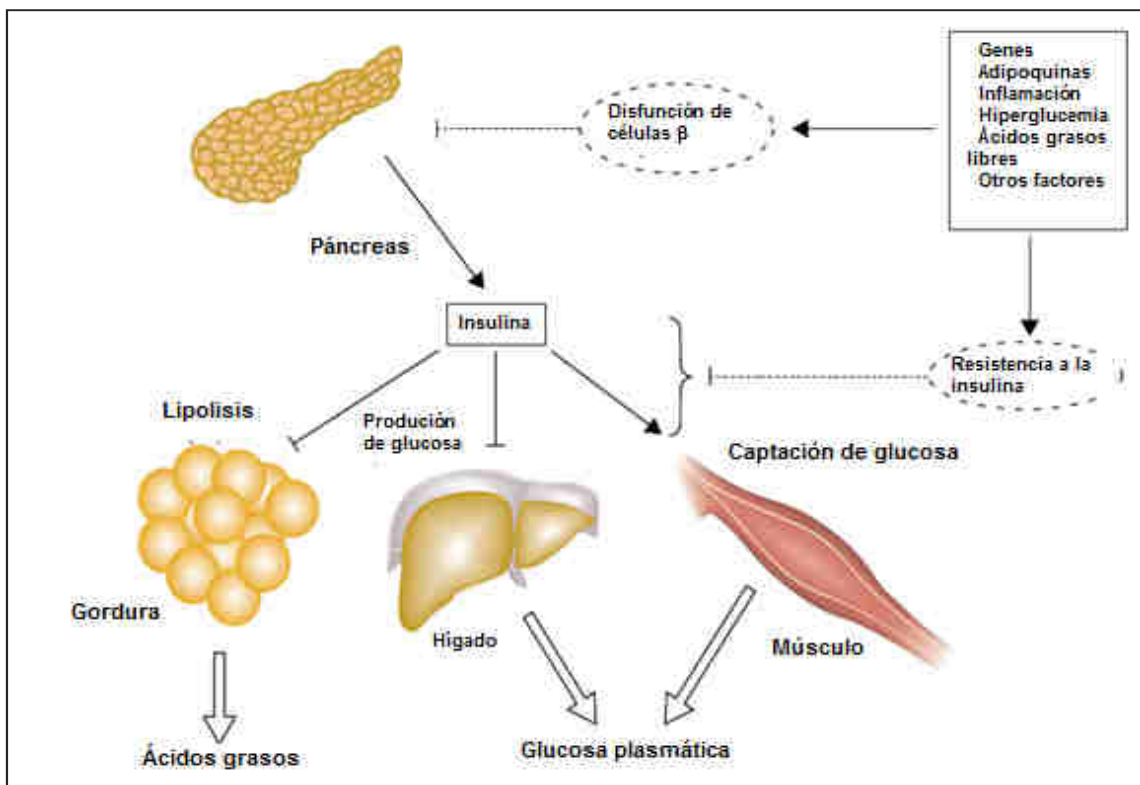
Se puede decir que existe resistencia a la insulina cuando los efectos biológicos de esta son menores que los esperados⁽¹³¹⁾. En un estado de ayuno, el músculo produce apenas una pequeña cantidad de glucosa (<20%), mientras que la producción endógena de glucosa es responsable de la restante glucosa plasmática. La producción endógena está aumentada en los pacientes con DM2 o con IFG, pero en menor grado⁽¹³²⁾. Una vez que este aumento ocurre en presencia de hiperinsulinemia, por lo menos en los estados iniciales e intermedios de la enfermedad, la resistencia a la insulina parece ser la responsable de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2^(133, 134). Sin embargo, algunas revisiones cuestionan la contribución de la resistencia a la insulina en los diferentes estados de la diabetes^(81, 127). Ya que la hiperinsulinemia inhibe la secreción y la acción de la insulina, y la hiperglucemia puede perjudicar, tanto la respuesta secretoria de la insulina a la glucosa, como la sensibilidad celular a la insulina, la relación exacta entre el nivel de glucosa e insulina como medida de la resistencia a la insulina está siendo cuestionada^(82, 135).

Numerosos pacientes diabéticos resistentes a la insulina, presentan obesidad. Una vez que la resistencia a la insulina está directamente relacionada con la obesidad y con el aumento del tejido adiposo, principalmente en el perímetro abdominal, se piensa que la resistencia a la insulina podrá estar enteramente relacionada con el aumento de la adiposidad⁽¹³⁶⁾. Además, la resistencia a la insulina se encuentra también asociada a patologías como la hipertensión arterial, las dislipemias y cardiopatías isquémicas, todas ellas comúnmente asociadas a la DM2, lo que implica que la resistencia a la insulina es resultante de diferentes procesos patogénicos no siendo la única causa para la presencia de DM2^(131, 137).

Aunque los principales factores causantes de la diabetes sean desconocidos, está claro que la resistencia a la insulina desempeña un papel importante en el desarrollo de la

diabetes tipo 2, teniendo en cuenta que la resistencia a la insulina aparece unos 10-20 años antes del diagnóstico concreto de la diabetes; la resistencia a la insulina es normalmente encontrada en pacientes con DM2 y parece ser un buen marcador predictivo para el desarrollo, o no, de la diabetes⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾.

La resistencia a la insulina se encuentra fuertemente asociada a la obesidad y al sedentarismo, así como a mecanismos que puedan alterar la acción de la insulina, como hormonas circulantes, citoquinas y ácidos grasos libres no esterificados, originados de los adipocitos. Un aumento de la cantidad de triglicéridos almacenados, especialmente en depósitos adiposos viscerales subcutáneos, lleva a la formación de adipocitos de grandes dimensiones que son resistentes a la acción supresora de la lipólisis de la insulina. Resulta entonces un aumento de la liberación y de los niveles circulantes de ácidos grasos no esterificados y glicerol, ambos agravan la resistencia a la insulina, en el músculo esquelético y en el hígado (Figura 5)^(141, 142).



La secreción de insulina en el páncreas normalmente reduce la producción de glucosa por el hígado, aumenta la captación de glucosa por el músculo esquelético y suprime la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo. Los diversos factores muestran contribuir para la patogénesis de la diabetes tipo 2 afectando, tanto la secreción de insulina, como la acción de la insulina. La disminución de la secreción de insulina reduce la señalización de insulina en los tejidos. Las vías de resistencia a la insulina afecta la acción de la insulina en cada uno de los principales tejidos, con lo que aumenta los ácidos grasos circulantes y la hiperglucemia de la diabetes. A su vez, las concentraciones elevadas de glucosa y ácidos grasos en la corriente sanguínea se reincorporarán empeorando, tanto la secreción de insulina como resistencia a la insulina.

Figura 5 – Fisiopatología de la hiperglucemia y aumento de la circulación de ácidos grasos libres en la diabetes tipo 2.

El almacenamiento excesivo de grasa en los adipocitos representa un factor importante, una vez que está asociado a la resistencia a la insulina⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾. La relación entre los lípidos hepáticos y la resistencia a la insulina parece ser aún más estrecha^(146, 147).

Para entender el papel de la resistencia a la insulina en un determinado tejido en la homeostasis general del cuerpo, se utilizaron individuos *knock-out* para la insulina. Entre los cinco individuos *knock-out* para la insulina, apenas el *knock-out* para la insulina en el hígado⁽¹⁴⁸⁾ y en las células β ⁽¹⁴⁹⁾ se tornaron resistentes a la insulina. En los modelos *knock-out* en el músculo esquelético⁽¹⁵⁰⁾ y en las células adiposas⁽¹⁵¹⁾, esa resistencia no ocurrió. Se puede entonces entender el papel central de la resistencia a la insulina a nivel hepático en la patogénesis de la diabetes tipo 2, así como la necesidad de un marcador adecuado de la insulina en las células β de páncreas para mantener su función.

1.3.5. Factores genéticos de la diabetes *mellitus* tipo 2

Aunque existan algunas dudas en relación a la importancia de los factores genéticos en la diabetes tipo 2, se debe tener en cuenta que ésta es una patología muy heterogénea, por ello, en los estudios genéticos se han obtenido resultados muy diversos. En general, han sido utilizados dos métodos de abordaje en el estudio de los factores genéticos envueltos en la DM2: el estudio de los genes candidatos, que analiza genes específicos susceptibles de desempeñar un papel en el proceso de la enfermedad; y el estudio general del genoma, basado en la localización de genes a través de su posición en dicho genoma, fundamentado por la lógica de que los familiares compartan un fenotipo específico y, por lo tanto, compartirán regiones cromosómicas alrededor del gen implicado. Dado que la DM2 es una patología poligénica, creada por la interacción entre los factores genéticos y los factores ambientales, podrán existir polimorfismos en más de un gen simultáneamente^(25, 152). En realidad, parece que la resistencia a la insulina desencadenada por los factores ambientales interacciona con la función de las células β pancreáticas, genéticamente programada, precipitando la diabetes⁽¹⁵³⁾. Cerca de 58 loci parecen estar asociados al

riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, en su mayoría la variaciones genéticas parecen influir sobre la función de las células β pancreáticas^(154, 155). Es el caso del gene *Gli-similar* (GLIS) 3 que desarrolla un papel en la producción de células β pancreáticas y en la expresión del gen de la insulina. Así, la expresión alterada del gen Glis 3 parece contribuir para la DM2 y también para la diabetes *mellitus* tipo 1, por favorecer la apoptosis de las células β del páncreas⁽¹⁵⁶⁾. También el ambiente fetal y neo-natal y los efectos epigenéticos parecen presentar un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2⁽¹⁵⁷⁾.

1.3.6. Síndrome metabólico

El concepto de síndrome metabólico es conocido desde hace casi 80 años, siendo también conocido por síndrome C, síndrome de la resistencia a la insulina o como “cuarteto mortal”^(77, 158-161). Consiste en un conjunto de disturbios metabólicos que incluye la intolerancia a la glucosa (diabetes tipo 2, IFG y/o IGT, resistencia a la insulina), obesidad abdominal, dislipemia e hipertensión arterial, que ocurren a la vez en un individuo. Este conjunto de disturbios está asociado a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)⁽¹⁶²⁻¹⁶⁶⁾. En el año 2000, *Lemieux* y sus colaboradores⁽¹⁶⁷⁾, han sugerido la importancia de la obesidad abdominal como componente principal del síndrome metabólico. Sin embargo, a pesar de muchos estudios realizados, la causa de este síndrome no está todavía definida^(160, 168).

Aunque la causa no sea conocida, el concepto del síndrome metabólico es aceptado. No obstante, en 1998 tuvo lugar la iniciativa de desarrollar una definición internacionalmente reconocida. En una tentativa de alcanzar un acuerdo sobre la definición y de unificar una herramienta para los clínicos e investigadores, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha propuesto un conjunto de criterios⁽¹⁶⁹⁾. Posteriormente, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina⁽¹⁷⁰⁾ y el *National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATP III)⁽¹⁷¹⁾ ha formulado también sus definiciones. Todas estas definiciones están de acuerdo con la relación entre los componentes principales – intolerancia a la glucosa, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia, aunque difieren en algunos criterios (Tabla IV).

En la definición de la OMS y del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina existe la concordancia en relación a la intolerancia a la glucosa o a la resistencia a la insulina, sin embargo el NCEP: ATP III no incluye ninguno de estos criterios en su definición⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾.

En otra tentativa de definir criterios para el síndrome metabólico, la Asociación Americana de Endocrinología, presentó, en 2002, su propuesta⁽¹⁷²⁾. Su definición integra, el aumento de los niveles de triglicéridos, niveles de colesterol HDL reducidos e hipertensión y glucosa pre y postprandial elevadas. No obstante, la obesidad es un factor que no forma parte de esta definición. Siendo este un factor de riesgo para la diabetes y para la ECV importante, es sorprendente que no haya sido considerada en la definición del síndrome metabólico⁽¹⁶⁷⁾.

Tabla IV – Comparación de las definiciones del síndrome metabólico [Adaptado de⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾].

OMS, 1999	Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a Insulina, 1999	NCEP:ATP III, 2001
Diabetes o IFG o IGT o resistencia a insulina (hiperinsulinemia)	Resistencia a insulina	
Dos o más de los siguientes signos/síntomas:	Dos o más de los siguientes signos/síntomas:	Tres o más de los siguientes signos/síntomas:
<i>Obesidad</i> : IMC >30 o ratio cintura/anca >0.9 (hombres) o >0.85 (mujeres)	<i>Obesidad abdominal</i> : ≥94cm (hombres) o ≥80cm (mujeres)	<i>Obesidad abdominal</i> : ≥102cm (hombres) o ≥88cm (mujeres)
<i>Dislipemia</i> : triglicéridos ≥150mg/dL o c-HDL <35mg/dL	<i>Dislipemia</i> : triglicéridos ≥177 mg/dL o c-HDL <35mg/dL	<i>Hipertrigliceridemia</i> : triglicéridos >150mg/dL
<i>Hipertensión</i> : presión arterial 140/90mmHg	<i>Hipertensión</i> : presión arterial 140/90mmHg y/o terapéutica farmacológica	<i>c-HDL bajo</i> : <35mg/dL (hombres), <50mg/dL (mujeres)
<i>Microalbuminuria</i> : excreción de albumina >20 µg/min	<i>Glucosa pre-prandial</i> ≥126mg/dL	<i>Hipertensión</i> : presión arterial 135/85mmHg y/o terapéutica farmacológica
		<i>Glucosa pre-prandial</i> ≥126mg/dL

OMS: Organización Mundial de la Salud; NCEP:ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III; IFG: Glucosa en ayunas alterada; IGT: Tolerancia disminuida a glucosa; IMC: Índice de Masa Corporal; c-HDL: Colesterol HDL (High-Density Lipoprotein);

La última propuesta surgió en 2006 por parte de la Federación Internacional de la Diabetes (FID), en una tentativa de establecer una definición unificada y que abarcara,

tanto el área de investigación, como el área de la clínica, ya que para la práctica clínica, los criterios deberán ser de fácil aplicabilidad (Tabla V)⁽¹⁷³⁾. Eso no ocurría con las definiciones presentadas anteriormente, que se tornaban difíciles de aplicar en la clínica⁽¹⁷⁴⁾. Además de favorecer la accesibilidad de ambas, creando dos modelos, la definición de la FID, formuló criterios adecuados y bien definidos para la utilización en poblaciones distintas⁽¹⁷³⁾. Este era también un punto a considerar, una vez que las definiciones de la OMS, del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina, del NCEP:ATP III y de la Asociación Americana de Endocrinología, presentaban valores estandarizados para una población mayoritariamente europea y americana.

Tabla V – Definición del síndrome metabólico por la Federación Internacional de la Diabetes, 2006 [Adaptado de⁽¹⁷³⁾].

Obesidad abdominal (de acuerdo con los valores de la circunferencia de la cintura definida por el FID a los individuos europeos*)	
Más dos de los cuatro factores siguientes:	
Triglicéridos elevados	>150mg/dL o tratamiento específico para esta enfermedad
Niveles reducidos de colesterol-HDL	<40mg/dL en hombres <50mg/dL en mujeres o tratamiento específico para esta enfermedad
Hipertensión arterial	PAS ≥ 130 o PAD ≥ 85mmHg o tratamiento específico para esta enfermedad ya diagnosticada
Elevados niveles de glucosa pre-prandial	≥ 100mg/dL o diagnóstico previo de diabetes tipo 2

* El Índice de Masa Corporal > 30Kg/m², es asumido como obesidad abdominal no existiendo la necesidad de medir el perímetro abdominal.

El síndrome metabólico está asociado al aumento del riesgo de diabetes tipo 2 y de ECV, particularmente en hombres con edad superior a 45 años y mujeres con edad superior a 55 años⁽¹⁷⁵⁾, siendo considerado, por algunos autores, como un factor predictivo de la diabetes^(163, 164, 174, 176-179). Este conjunto de disturbios metabólicos es también considerado un indicador clínico independiente, y se piensa que podrá estar implicado en la patogénesis, tanto de las complicaciones macro como microvasculares de la diabetes⁽¹⁸⁰⁾.

1.4. Complicaciones asociadas a la diabetes *mellitus* tipo 2

El aumento de la prevalencia de la diabetes y de la pre-diabetes ha sido precedido por el aumento de la prevalencia de la obesidad, particularmente de la obesidad abdominal, como resultado, principalmente, de dietas altamente calóricas y de hábitos de vida sedentarios⁽¹⁸¹⁾. Esta forma de obesidad conduce a un riesgo elevado de hiperglucemia y otros factores cardiometabólicos asociados a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico que a largo plazo, provocan complicaciones a nivel de varios órganos y que son designadas como complicaciones macro y microvasculares⁽¹⁸²⁻¹⁸⁴⁾.

1.4.1. Complicaciones Macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares de la DM2 se refieren a los eventos adversos cardiovasculares derivados de la aterosclerosis. Los pacientes con DM2 tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de presentar un evento cardiovascular, en particular, procesos coronarios, en comparación con los individuos sin diabetes⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾.

Una reciente meta-análisis de 37 estudios observacionales prospectivos de corte, sugiere que el riesgo de un evento cardiovascular fatal puede ser mayor en mujeres diabéticas (riesgo relativo frente a sujetos no diabéticos 3,50 [IC 95% 2,70-4,53]) que en los hombres con diabetes (riesgo de 2,06 [IC 95% 1,81-2,34])⁽¹⁸⁸⁾.

Algunos estudios, realizados en poblaciones diferentes, demostraron de manera inequívoca, la asociación entre la diabetes tipo 2 y un historial de infarto agudo de miocardio, en términos de riesgo cardiovascular^(185, 189). Sin embargo, las complicaciones macrovasculares no se limitan al corazón; el riesgo de enfermedades cerebrovasculares, como el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, también muestra una mayor incidencia en pacientes con diabetes tipo 2, que en la población general⁽¹⁹⁰⁾.

Datos que muestran la relación entre la hiperglucemia y sus complicaciones macrovasculares son mucho más complejos y menos concluyentes que los que

demuestran la relación de las complicaciones microvasculares. Esto es, en parte debido a que las complicaciones macrovasculares no son específicas de la diabetes, aunque ocurren con mayor frecuencia, intensidad, y más temprano en personas con diabetes que en los no diabéticos^(191, 192).

Por otra parte, no existe una asociación clara entre el control glucémico y las enfermedades cardiovasculares, ya que el efecto de un control estricto no parece reducir el riesgo cardiovascular en los ensayos clínicos⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾. Dos estudios⁽¹⁹⁶⁾ se llevaron a cabo para evaluar la relación entre el control estricto de la glucemia y el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2, considerados de alto riesgo - el ACCORD⁽¹⁹⁷⁾ (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) y el ADVANCE⁽¹⁹⁸⁾ (*Action in Diabetes and Vascular Disease*). El primero terminó prematuramente debido al aumento del número de muertes debidas a enfermedades cardiovasculares y aún no se ha publicado un análisis formal de los resultados⁽¹⁹⁷⁾. En el ADVANCE se ha demostrado que, al menos en los primeros años de tratamiento, un control glucémico más estricto parece tener efectos mínimos sobre la reducción de eventos macrovasculares, pero los datos no son significativos⁽¹⁹⁸⁾. Los resultados de estos estudios apoyan fuertemente que los objetivos del control de la glucosa deben ser personalizados y basados en factores clínicos, considerando también las preferencias de los pacientes, en los resultados⁽¹⁹⁹⁾.

La hiperglucemia puede conducir a las complicaciones vasculares por diferentes mecanismos:

1. Elevadas concentraciones de glucosa puede activar el factor nuclear κB (NF- κB), que a su vez puede aumentar la expresión de genes en las células endoteliales, macrófagos derivados de los monocitos y células del músculo liso^(200, 201);
2. Producción de compuestos finales de glicosilación avanzada, por la exposición de las proteínas y lípidos a altas concentraciones de glucosa, que pueden generar especies reactivas de oxígeno⁽²⁰²⁾. La conexión de los productos finales de glicosilación avanzada, a receptores específicos en la superficie celular, puede regular la expresión de genes en las células de la pared celular^(203, 204); la glucosa aumenta el estrés oxidativo, con efectos adversos en las paredes arteriales; la auto-oxidación de la glucosa lleva a la formación de numerosas

especies reactivas de oxígeno como el anión superóxido, que promueve la oxidación, in vitro, de las lipoproteínas de baja densidad (*Low-Density Lipoprotein* - LDL)⁽²⁰⁵⁾. Observaciones indirectas sugieren que la oxidación de las lipoproteínas puede ser mayor en pacientes con diabetes tipo 2 y que está relacionada con el control glucémico⁽²⁰⁶⁾. Sin embargo, la ausencia de marcadores altamente específicos en el colágeno, plasma u orina de individuos diabéticos, no es totalmente compatible con la teoría del estrés oxidativo en la diabetes^(207, 208).

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperglucemia crónica, medida por la concentración plasmática en ayunas, o por la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2⁽²⁰⁹⁻²¹²⁾. Esto plantea la cuestión de qué nivel de glucosa se considera normal para que podamos reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) no pudo demostrar la reducción de eventos cardiovasculares e infarto agudo de miocardio con el tratamiento intensivo de la diabetes, que consistía en la adición de metformina a pacientes no obesos con terapéutica instaurada (sulfonilurea o insulina). Sin embargo, mostró que la metformina puede ser considerada como tratamiento de primera línea en pacientes diabéticos obesos, una vez que la monoterapia, en estos pacientes, parece reducir los problemas asociados con la obesidad, no mostrando, sin embargo, resultados sustanciales en la reducción considerable de eventos cardiovasculares⁽²¹³⁻²¹⁶⁾. El mismo estudio también fracasó en un intento de demostrar los efectos beneficiosos del control intensivo de la glucosa (sulfonilurea o insulina) frente al tratamiento y control convencionales de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes (217). De hecho, este control estricto, demostró que disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares, pero no de las complicaciones macrovasculares. Durante un período de 10 años, no se ha demostrado la eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los pacientes del grupo de tratamiento intensivo fueron controlados durante 10 años después del final del estudio, y ahí fue posible demostrar eficazmente una disminución del riesgo de IAM y

muerte por cualquier causa, así como de las complicaciones microvasculares. Estos resultados muestran claramente los efectos acumulativos de la toxicidad de la glucosa en la enfermedad cardiovascular⁽²¹⁸⁾. Así se puede comprender que el tratamiento precoz e intensivo, evitando episodios de hipoglucemia, debe ser considerado como obligatorio en DM2.

1.4.1.1. Dislipemia diabética en las complicaciones macrovasculares

La dislipemia diabética está fuertemente relacionada con la aterosclerosis⁽²¹⁹⁾. Características bien documentadas del perfil lipídico aterogénico, caracterizado por elevados niveles de lipoproteínas de baja densidad (*Low-Density Lipoprotein* – LDL), reducción de la concentración de lipoproteínas de alta densidad (*High-Density Lipoprotein* – HDL) y elevados niveles séricos de triglicéridos, están presentes, tanto en individuos diabéticos, como en individuos pre-diabéticos con IFG y/o IGT⁽²²⁰⁾. Los individuos con IGT parecen presentar un perfil lipídico aterogénico mayor que los individuos con IFG, sin embargo, tanto los individuos con IFG y/o IGT presentan un perfil lipídico alterado frente a individuos normoglucémicos. Algunos estudios sugieren que los niveles de glucosa postprandial se encuentran aún más relacionados con el riesgo cardiovascular que los niveles pre-prandiales⁽²²¹⁾.

Lipoproteínas de muy baja densidad

Las lipoproteínas de muy baja densidad (*Very Low-Density Lipoprotein* – VLDL) son lipoproteínas ricas en triglicéridos, que están aumentadas, tanto en el estado pre como postprandial, en pacientes con DM2. A pesar de que los triglicéridos no se consideran aterogénicos, si representan un importante biomarcador del riesgo cardiovascular por su asociación a las partículas aterogénicas remanentes y a la apo C-III, una proteína pro-aterogénica y pro-inflamatoria que se puede encontrar en todas las lipoproteínas plasmáticas⁽²²²⁾. Los metabolitos de las VLDL y los quilomicrones remanentes también presentan un elevado contenido de triglicéridos. El papel de estas lipoproteínas en la aterosclerosis diabética es todavía controvertido, una vez que la concentración de

triglicéridos varía inversamente con la concentración de colesterol-HDL, confundiendo las interpretaciones relacionadas con el aumento de la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos y la aterosclerosis⁽²²³⁾. En cualquier caso, la concentración de triglicéridos postprandial parece ser mejor predictivo de ECV que la concentración pre-prandial, independientemente de las concentraciones de colesterol-HDL^(224, 225), al igual que en la población no diabética^(226, 227).

El efecto pro-aterogénico de estas lipoproteínas se debe a la promoción de un fenotipo pro-inflamatorio de las células endoteliales con producción de macrófagos, aumentando la apoptosis de las células endoteliales⁽²²⁸⁾. Estas aumentan también la expresión del factor de necrosis tumoral α (NTF- α), de los receptores de adhesión, de monocitos y de macrófagos derivados de monocitos, resultando en un aumento de la adhesión de estas células al endotelio e incrementando así el riesgo aterosclerótico⁽²²⁹⁾.

Lipoproteínas de baja densidad

Individuos diabéticos, a pesar de no presentar concentraciones sustancialmente elevadas de colesterol LDL frente a individuos sin diabetes, parecen tener un aumento de las partículas de LDL en comparación a los individuos no diabéticos^(223, 230, 231), por varios factores, como la insulino-resistencia o el aumento de la adiposidad⁽²³²⁾. Esto se da porque, en individuos diabéticos, existe una acumulación, en circulación, de partículas de LDL, densas y pobres en lípidos. Estas partículas de LDL contienen apolipoproteína B (ApoB), y por lo tanto, los pacientes tendrán un aumento paralelo en la concentración de ApoB. Estos aumentos de partículas de LDL y consecuentemente de ApoB, parecen incrementar significativamente el riesgo de aterosclerosis⁽²³³⁻²³⁵⁾.

Lipoproteínas de alta densidad

Pacientes con diabetes tipo 2 presentan una reducción del colesterol-HDL y de apolipoproteína AI (la mayor apolipoproteína existente en el colesterol HDL)

circulante. Además de esta disminución, fueron descritas alteraciones en el tamaño y composición de las partículas de HDL en pacientes diabéticos^(219, 230, 236, 237). Las partículas de HDL son quizás, las más heterogéneas y complejas de todas las partículas lipoproteicas, y las alteraciones en su composición parecen afectar al efecto ateroprotector de estas lipoproteínas⁽²³⁸⁾. Esta disminución del efecto anti-aterogénico del colesterol-HDL, parece estar relacionada con condiciones de inflamación crónica, que pueden ocurrir por ejemplo, en la obesidad o en la resistencia a la insulina⁽²³⁹⁾. En células aisladas, partículas de HDL de diferentes tamaños y composiciones, mostraron diferentes capacidades para eliminar el colesterol de las células⁽²⁴⁰⁾.

El colesterol-HDL y la apolipoproteína AI (ApoAI) son responsables de la eliminación del exceso de colesterol de las placas aterogénicas. Su reducida concentración, muchas veces presente en la diabetes, favorece efectos perjudiciales en las paredes de los vasos sanguíneos⁽²⁴¹⁾. Por otra parte, estudios recientes han descrito que el colesterol-HDL puede perder su actividad ateroprotectora⁽²³⁹⁾, tornándose disfuncional o lo que es igual aterogénica, por lo que no se deben considerar solo sus niveles, sino que también debe medirse su actividad cuando queremos prever el riesgo cardiovascular⁽²⁴²⁾.

Las alteraciones que pueden tener lugar en los niveles y el tamaño de las lipoproteínas en la diabetes, están descritas en la tabla VI.

Tabla VI – Alteraciones de las lipoproteínas en la diabetes tipo 2.

VLDL	LDL	HDL
Aumento del número de partículas	Aumento del número de partículas	Disminución del número de partículas
Aumento de la concentración en postprandial	Partículas más pequeñas e más densas	Alteraciones en la composición de las partículas

Leyenda: VLDL: *very low-density lipoprotein*; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*.

1.4.1.2. Objetivos clínicos relativos a las complicaciones macrovasculares

Los objetivos clínicos de las complicaciones macrovasculares se centran principalmente en evitar o reducir eventos cardiovasculares. Las ECV son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en individuos con diabetes, ya que las patologías que co-existen con la DM2 (HTA y dislipemias), son claros factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares⁽²⁴³⁾.

1.4.1.2.1. Objetivos clínicos en la hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el mayor factor de riesgo, tanto para las enfermedades cardiovasculares (complicaciones macrovasculares), como para las complicaciones microvasculares⁽²⁴³⁾. Según las directrices de la AAD, el rastreo de la HTA debe ser realizado en todas las consultas médicas. En pacientes con una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) ≥ 80 mmHg, se deberá repetir la medición de la presión en otro día, para la confirmación de los resultados. La repetición con valores por encima de los descritos, confirma el diagnóstico de HTA. En individuos diabéticos tipo 2, los objetivos de control de la HTA son, valores de PAS < 130 mmHg e valores de PAD < 80 mmHg^(244, 245). Aunque las últimas recomendaciones ya aconsejan valores más individualizados de presión arterial, principalmente para pacientes diabéticos mayores, recomendando valores de PAS < 140 mmHg⁽²⁴⁶⁾ y PAD < 90 mmHg. Así mismo en pacientes mayores (≥ 60 años), los objetivos pueden verse alterados para PAS < 150 mmHg y PAD < 90 mmHg⁽²⁴⁷⁾, porque en realidad, no se han verificado mejorías significativas en un control más estricto de la presión arterial, con en los estudios ACCORD y ADVANCE^(197, 248-250).

Para alcanzar estos objetivos es necesaria una terapéutica no farmacológica, con cambios de estilos de vida y, en casos de no control de los valores, existe la necesidad de terapéutica farmacológica⁽²⁴⁵⁾. Pacientes con PAS entre 130-139 mmHg y valores de PAD entre 80-89 mmHg, podrán conseguir los objetivos (PAS < 130 mmHg; PAD < 80 mmHg) sólo con terapéutica no farmacológica. A pesar de no existir estudios bien controlados acerca de los cambios de estilos de vida, particularmente del ejercicio

físico y hábitos alimentarios, en el tratamiento de la hipertensión de pacientes diabéticos, si hay estudios en individuos no diabéticos que mostraron que estos hábitos inducen un efecto similar a la terapéutica farmacológica en monoterapia. La reducción de la ingestión de sodio, la disminución del peso corporal y el aumento de la ingesta de fruta y verduras y la disminución del consumo diario de productos ricos en grasas, así como evitar el consumo de alcohol excesivo y la actividad física regular, demostraron una reducción significativa de las cifras de presión arterial. Pero además de los beneficios en la presión arterial, estas estrategias no farmacológicas, presentan también beneficios a nivel del control glucémico y del control lipídico. Sin embargo, los efectos sobre los eventos cardiovasculares no están bien establecidos. Ensayos clínicos randomizados han mostrado la reducción de eventos coronarios, enfermedad cerebrovascular y nefropatía, para cifras de PAS<140mmHg e PAD<80mmHg, en individuos con diabetes⁽²⁵¹⁻²⁵⁴⁾.

Pacientes con cifras de PAS≥140mmHg y PAD≥90mmHg deberán iniciar, además de las estrategias no farmacológicas, una terapéutica farmacológica. Esta terapéutica está basada en una gran variedad de fármacos anti-hipertensivos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antagonista, alfa-1 adrenérgico, diuréticos y bloqueadores de las canales de calcio. Cualquiera de estos grupos ha demostrado sobradamente, efectividad en el tratamiento de la HTA y en la reducción de eventos cardiovasculares^(247, 251).

1.4.1.2.2. Objetivos clínicos en la dislipemia

Los pacientes con DM2 presentan una alta prevalencia de alteraciones en el perfil lipídico, contribuyendo a un alto riesgo de ECV. Los niveles bajos de colesterol HDL, asociados con niveles elevados de triglicéridos (TG), es el patrón más común de la dislipemia en los pacientes con diabetes tipo 2^(219, 220).

Para la mayoría de los pacientes, el control del perfil lipídico debe realizarse anualmente, pero en pacientes de bajo riesgo (LDL<100 mg/dL, HDL>50 mg/dL y los triglicéridos<150 mg/dL), este control se puede realizar a cada dos años⁽²⁴⁶⁾.

En general, la prioridad en el tratamiento de la dislipemia, en pacientes diabéticos, es reducir los valores de LDL a cifras de menos de 100mg/dl, a menos que la hipertrigliceridemia sea el problema más inmediato, pasando esta alteración a tener prioridad en la terapéutica. Cambios en el estilo de vida, centrado principalmente en reducir la ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, pérdida de peso (si se indica), aumento de la actividad física y dejar de fumar, podrá, por sí mismo, en algunos pacientes, ser suficientes para alcanzar estos objetivos. Sin embargo, en pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad cardiovascular o con más de 40 años y otros factores de riesgo cardiovascular, debe establecerse un tratamiento farmacológico, además del tratamiento no farmacológico, con estatinas, considerados como fármacos de primera elección⁽²⁴⁶⁾.

Numerosos estudios realizados en los últimos años, han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico, en particular con estatinas, tanto en el perfil lipídico como en los eventos cardiovasculares. Es posible observar una reducción de cerca de 30-40% en los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, esta reducción tiene una respuesta variable, que aún es poco conocida⁽²⁵⁵⁻²⁵⁷⁾. Además de las estatinas, existen otras opciones terapéuticas, incluidos el ácido nicotínico, resinas captadoras de ácidos biliares, y los fibratos⁽²⁵⁸⁾.

El ácido nicotínico se recomienda en casos de hipertrigliceridemia grave, asociada con cambios en el estilo de vida con el fin de reducir el riesgo de pancreatitis⁽²⁴⁵⁾. El ácido nicotínico ha demostrado también la capacidad de reducir la gravedad de las enfermedades cardiovasculares, pero el estudio se ha realizado en pacientes no diabéticos, y por lo tanto este beneficio no es conocido para pacientes con diabetes⁽²⁴⁶⁾.

Además de la atención sobre las principales lipoproteínas, se debe estar alerta a los niveles de apoB en los pacientes diabéticos, cuyo objetivo es el tratamiento justo por debajo de 80mg/dL^(246, 259).

1.4.1.2.3. Objetivos clínicos en la agregación plaquetaria

El uso de antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico, ha sido recomendado como prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares tanto en los pacientes diabéticos con alto riesgo, como en individuos no diabéticos^(260, 261).

Se recomienda el uso del ácido acetilsalicílico en sujetos no diabéticos con un riesgo de eventos cardiovasculares elevado, (75-162 mg/día)⁽²⁴⁶⁾. En caso de alergia a este principio activo puede ser utilizado el clopidogrel (75 mg)^(246, 262).

Algunos estudios han demostrado que el uso de antiagregantes plaquetarios inducen una reducción de alrededor del 30% en los infartos agudos de miocardio y enfermedad cerebrovascular 20%, tanto en pacientes con o sin historia de enfermedad cardiovascular, como en pacientes con hipertensión^(263, 264).

1.4.2. Complicaciones Microvasculares

La microcirculación representa un entorno fisiológico muy diferente a la circulación arterial, con una anatomía y mecanismos de regulación distintos. El compromiso a largo plazo de la microcirculación en la diabetes, debido principalmente a los efectos de la hiperglucemia crónica y de la hipertensión, conduce a la pérdida de flujo sanguíneo y daños, especialmente a nivel ocular, renal y nervioso⁽²⁶⁵⁾. Sin embargo, la fisiopatología de las complicaciones macrovasculares y microvasculares está estrechamente relacionada. Los estudios demuestran que la presencia de complicaciones microvasculares se asocia significativamente con la morbi-mortalidad cardiovascular^(266, 267).

Las complicaciones microvasculares se presentan con frecuencia en el diagnóstico de diabetes tipo 2. En el UKPDS, hubo una importante prevalencia de la retinopatía (21%) en pacientes con diagnóstico reciente de tipo 2⁽²⁶⁸⁾. También en el estudio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*), fue observada una prevalencia, aunque menos significativa, de pacientes con retinopatía⁽²⁵⁸⁾ (Figura 6).

Actualmente, el umbral glucémico para el diagnóstico de la DM2 se basa en el mayor riesgo de desarrollar retinopatía con niveles de glucosa en plasma superiores a 126 mg/dL. Varios estudios recientes han demostrado que el control de la hiperglucemia y que la toxicidad de la glucosa, tienen un papel preventivo sobre las complicaciones microvasculares, más eficaz y claro para ellos que para las complicaciones macrovasculares⁽²⁶⁹⁾.

La incidencia de la neuropatía fue mayor en el estudio PROAVTIVE (*PROspective PioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*), para los estudios restantes (Figura 6). Estos resultados pueden deberse al diseño del estudio en cuestión, como en los criterios, se incluyeron las enfermedades macrovasculares, aumentando así la carga de las enfermedades vasculares en general^(270, 271).

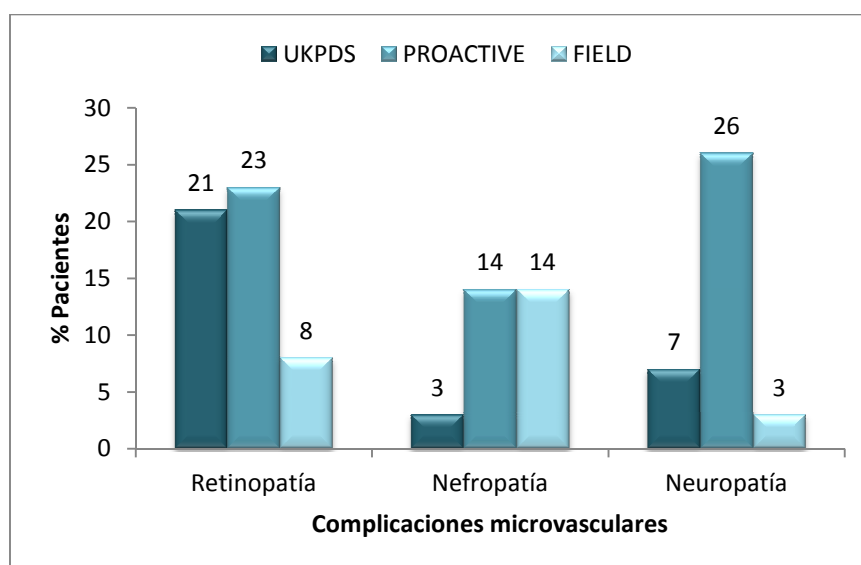
Los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de estas complicaciones, son mecanismos compartidos con el mecanismo de toxicidad de la glucosa, tanto en las células β del páncreas como en el músculo esquelético, incluyendo cambios en la glicólisis y aumento del estrés oxidativo. Cualquiera de estos mecanismos conduce a cambios en la función vascular y en la permeabilidad endotelial⁽²⁷²⁻²⁷⁴⁾. Así, el seguimiento intensivo de los factores de riesgo cardiometabólico, especialmente de la glucemia y de la presión arterial, muestra reducciones clínicamente significativas en el riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos. En general, mejorar el control glucémico reduce el riesgo de complicaciones microvasculares, y el control de la presión arterial reduce el riesgo tanto de complicaciones macro como microvasculares⁽²⁴⁶⁾.

1.4.2.1. Retinopatía

La retinopatía diabética se manifiesta inicialmente con la aparición de microaneurismas capilares. Con el avance de los daños, surgen una serie de cambios adversos a nivel de la retina, incluyendo manchas hemorrágicas y manchas "de algodón". También se puede desarrollar una retinopatía proliferativa, donde hay una neovascularización retiniana, a menudo con hemorragia en el humor vítreo, causando más daños y la pérdida de visión⁽²⁷⁵⁾.

El edema macular diabético se caracteriza por el engrosamiento de la retina y el aumento de la permeabilidad microvascular, con exudados en la retina. Esto puede ocurrir en asociación con retinopatía proliferativa o no proliferativa. Esta asociación es también una causa importante de pérdida de visión en pacientes con diabetes tipo 2⁽²⁷⁵⁾.

La retinopatía diabética es la causa principal de pérdida de visión en adultos en edad activa (20-65 años) y, en pacientes diabéticos, parece ser un poco más prevalente en hombres (12%) que entre las mujeres (9%). Los individuos con IFG y/o IGT también tienen un alto riesgo de retinopatía diabética, que puede ser percibido por la alta prevalencia de diagnóstico de esta complicación en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2^(276, 277) (Figura 6).



Datos de los estudios *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), con pacientes (N= 2.337) recientemente diagnosticados; *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) con pacientes con duración de diabetes de 8 años (N=5.238); *PROspective PioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROACTIVE) pacientes con duración de diabetes de 5 años (N=9.975).

Figura 6 – Prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes recientemente diagnosticados o con diagnóstico consolidado.

1.4.2.2. Nefropatía

La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal, lo que representa aproximadamente la mitad de los nuevos casos diagnosticados en los países

desarrollados. También es una causa importante de mortalidad prematura en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Los datos muestran que alrededor del 48% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen nefropatía, y se cree que más del 30% de los pacientes con diabetes desarrollarán la enfermedad^(278, 279).

El nivel de la proteinuria es un importante marcador de progresión de la nefropatía con insuficiencia renal grave o incluso la muerte. Los estudios realizados en los indios Pima del sur de Estados Unidos de América, una población de alto riesgo para la diabetes y sus complicaciones, ha demostrado que la progresión de la nefropatía en el estado final con insuficiencia renal es más rápido en pacientes con diabetes tipo 2 diagnosticada a edad más temprana^(280, 281).

1.4.2.3. Neuropatía

La neuropatía diabética puede afectar a cualquier nervio del cuerpo, incluyendo nervios del sistema nervioso autónomo. La falta de sensibilidad a la hipoglucemia debido a la neuropatía del sistema nervioso autónomo, es particularmente grave en los pacientes diabéticos que requieren terapia con insulina. Un conjunto diverso de síntomas se asocia con la neuropatía diabética, incluyendo el dolor, entumecimiento, hormigueo, trastornos digestivos, urinarios y alteración de la regulación cardiovascular, entre otros. Entre el 60-70% de los pacientes con diabetes desarrollarán algún estado de neuropatía, que es la condición responsable de más del 60% de las amputaciones de miembros inferiores en pacientes diabéticos^(246, 282).

1.4.2.4. Objetivos clínicos relativos a las complicaciones microvasculares

Con el fin de reducir el riesgo y disminuir la progresión de todas las complicaciones microvasculares, la recomendación general es optimizar el control de la glucemia y presión arterial. Tanto la hiperglucemia y la hipertensión arterial tienen un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones microvasculares de la diabetes, siendo su control es la primera línea de la prevención^(243, 265, 270).

1.4.2.4.1. Objetivos clínicos en la retinopatía

La retinopatía diabética es una complicación vascular con una alta prevalencia en pacientes diabéticos, y está fuertemente correlacionada con la duración de la diabetes. Otras enfermedades en los ojos como el glaucoma y las cataratas se producen mucho antes y con mayor frecuencia en pacientes diabéticos. Estos factores han sido descritos por aumentar el riesgo de desarrollar retinopatía, incluyendo la hiperglucemia crónica, la presencia de nefropatía y la hipertensión⁽²⁸³⁻²⁸⁵⁾. Resultados recientes de un estudio, han revelado una prevalencia mundial de 93 millones de personas con retinopatía diabética, 17 millones con retinopatía diabética proliferativa y 28 millones con retinopatía diabética con riesgo de pérdida de visión. Se concluyó que la duración de la enfermedad, un mal control de la glucemia y de la presión arterial estaban fuertemente asociados con la retinopatía diabética⁽²⁸⁶⁾, es decir que esta complicación, tal como las restantes, puede prevenirse o retardarse, tras un buen control de la glucemia y de la presión arterial, principalmente. En realidad, un buen control glucémico y de la presión arterial también demostró prevenir y/o retrasar la progresión de la retinopatía en pacientes diabéticos. Dado que los individuos con diabetes tipo 2 pasan algunos años antes de ser diagnosticados, y por lo tanto tienen una mayor prevalencia de la retinopatía, se recomienda que en el momento del diagnóstico se realice un examen oftalmológico para tratar de entender la condición clínica del ojo⁽²⁸⁷⁾. Posteriormente, este examen debe realizarse cada año. Como una forma de tratamiento, existe un tratamiento farmacológico prolongado de la retinopatía, pasando su tratamiento por cirugía de fotocoagulación con láser, que ha demostrado resultados beneficiosos en los pacientes diabéticos⁽²⁴⁶⁾.

1.4.2.4.2. Objetivos clínicos en la nefropatía

En todos los pacientes con diabetes tipo 2, deben realizarse un examen para evaluar la albúmina excretada en la orina, anualmente. La evaluación de la creatinina sérica sólo se hace necesaria en pacientes diabéticos con un grado de excreción urinaria de albúmina descontrolado, siendo este parámetro, utilizado para estimar la tasa de filtración glomerular y el grado de enfermedad renal crónica, si esta estuviese

presente. La definición de los cambios en la excreción urinaria de albúmina se describe en tabla VII. La nefropatía diabética aparece en aproximadamente el 20-40% de los pacientes con diabetes y es la única causa de la insuficiencia renal crónica. Los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria (30-299mg/24h) persistente, tienen una mayor probabilidad de desarrollar nefropatía, ya que este parámetro es un marcador de patología renal. La microalbuminuria es también un buen marcador del aumento del riesgo de ECV. Los pacientes que progresan de un estado de microalbuminuria para macroalbuminuria tienen una alta probabilidad de desarrollar insuficiencia renal crónica⁽²⁴⁶⁾.

Tabla VII – Definición de los cambios en la excreción urinaria de albúmina ⁽²⁴⁶⁾.

Categoría	Excreción de creatinina (mg/24h)
Normal	< 30
Microalbuminuria	30-299
Macroalbuminuria	≥ 300

Un control glucémico intensivo, con el fin de tratar de lograr el objetivo de la normoglucemia, mostró buenos resultados en la reducción de la progresión de micro a macroalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2. Del mismo modo, el control de la presión arterial se demuestra en el estudio UKPDS, que podría reducir el desarrollo de la nefropatía⁽²⁸⁸⁾. Como manejo no farmacológico para mejorar la función renal se recomienda reducir la ingesta de proteínas, especialmente en pacientes que parecen tener un mejor control de la glucemia y presión arterial, pero no hay pruebas de microalbuminuria. Con el fin de controlar la micro o macroalbuminuria, con fármacos, se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). En los pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión y microalbuminuria, se puede utilizar, tanto los IECA como los ARA II, los cuales muestran un retraso en la progresión de la microalbuminuria. En individuos diabéticos tipo 2, hipertensos, con

macroalbuminuria, e insuficiencia renal, los ARA II parecen retrasar la progresión de la nefropatía. Sin embargo, el tratamiento con IECA, con ARA II o una terapia diurética, requerirán un control cuidadoso de la creatinina sérica y de los niveles de potasio, para prevenir la enfermedad renal aguda y la hiperpotasemia⁽²⁴⁶⁾.

1.4.2.4.3. Objetivos clínicos en la neuropatía

La neuropatía diabética es una enfermedad heterogénea con diversas manifestaciones clínicas, puede ser una neuropatía focal o difusa. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la enfermedad en pacientes diabéticos, es importante, ya que pueden reducir la morbilidad y la mortalidad asociada con la neuropatía diabética, incluyendo la neuropatía autonómica, ya que esto podría afectar a cualquier sistema del cuerpo humano, incluyendo el sistema cardiovascular⁽²⁸⁹⁾.

No existe aún un tratamiento específico para solucionar el daño a nivel de los nervios, de ahí la importancia del control glucémico y la presión arterial, que parece retrasar la progresión de la enfermedad, pero no revertir la pérdida neuronal. La neuropatía autonómica diabética, puede causar, en hombres con diabetes, la disfunción eréctil y/o retraso de la eyaculación⁽²⁸⁹⁾.

Esta complicación microvascular es también un factor de riesgo para las úlceras y las amputaciones, principalmente en las extremidades inferiores. Por lo tanto, es necesario mejorar la educación de los pacientes diabéticos en el nivel del cuidado de los pies. Además de la neuropatía, se han identificado otros factores de riesgo para las úlceras y amputaciones como, historia previa de úlceras del pie o de amputación, deformación en los pies, enfermedades vasculares periféricas, disminución de la visión, nefropatía diabética (el paciente en diálisis, principalmente), bajo control glucémico y el consumo de tabaco^(246, 289).

1.5. Terapéutica farmacológica de la diabetes

Algunos estudios, como el UKPDS, mostraron claramente los beneficios del control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2, especialmente en la reducción de las complicaciones microvasculares. Estos beneficios para las complicaciones macrovasculares no fueron tan evidentes^(195, 290, 291).

Una primera aproximación al tratamiento de la diabetes pasa directamente por los cambios en el estilo de vida de los pacientes, en particular, por los cambios en la dieta y el ejercicio físico (estrategia no farmacológica)^(244, 292). Esto es debido a que una dieta de elevado contenido de grasa, directamente relacionada con el exceso de peso, bien como el sedentarismo, son los dos mayores factores de riesgo para la diabetes. De manera que las intervenciones para el cambio de comportamiento en estos dos aspectos, presentan resultados eficaces, tanto en la reducción de la incidencia de la diabetes, como en el control glucémico adecuado. Los estudios han demostrado que la restricción calórica en los pacientes obesos con diabetes, mejora significativamente los niveles de glucosa pre-prandial⁽²⁹³⁻²⁹⁵⁾.

En lo que respecta al ejercicio, de unos treinta minutos de actividad física moderada cada día puede ayudar a controlar la enfermedad^(296, 297). Los estudios muestran que la actividad física parece mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada⁽²⁹⁸⁾.

Sólo cuando la primera aproximación a los cambios en el estilo de vida no fue suficiente para alcanzar los objetivos de control metabólico, debe establecerse un tratamiento farmacológico. Esto incluye tanto los antidiabéticos orales, como, debido a la naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2, la insulina⁽²⁹²⁾.

1.5.1. Antidiabéticos Orales

Los antidiabéticos orales se pueden dividir en varios grupos distintos, considerando su mecanismo de acción. Los secretagogos de insulina que incluyen las sulfonilureas (clase de antidiabéticos orales más antigua) y las no sulfonilureas. El grupo de los que incrementan la sensibilidad a la acción de la insulina, que es constituido por las biguanidas y por tiazolidindionas (glitazonas), los inhibidores de la α -glucosidasa

intestinal⁽²⁹⁹⁾ y más recientemente los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y los inhibidores del transportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2)⁽³⁰⁰⁻³⁰²⁾. En la tabla VIII están descritos, de manera resumida, todos los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

1.5.1.1. Secretagogos

Los secretagogos son agentes que estimulan al páncreas para producir insulina, reducen la producción hepática de glucosa y mejoran la captación de glucosa por el músculo⁽²⁹⁹⁾.

1.5.1.1.1. Sulfonilureas

Las sulfonilureas ejercen su acción hipoglucemiante al estimular la secreción de insulina endógena residual, por un mecanismo semejante a la glucosa en las células β del páncreas, y son eficaces en pacientes con un mínimo de función pancreática⁽³⁰³⁾. Tal vez por este motivo, pacientes que han iniciado su tratamiento farmacológico con sulfonilureas en monoterapia, son más propensos a recibir tratamiento con insulina y la recibieron antes que pacientes que han empezado su tratamiento con metformina⁽³⁰⁴⁾. Reducen, los niveles de glucosa pre y post-prandial y disminuyen la hemoglobina glicosilada en torno al 1-2%⁽³⁰⁵⁻³⁰⁸⁾.

A esta clase pertenecen fármacos como *glipizida*, *gliclazida*, *glibenclamida* y *glimepirida*⁽³⁰⁹⁾.

Son metabolizados en el hígado y se eliminan por vía renal, con la excepción de glimepirida, y deben utilizarse con precaución en pacientes con función renal comprometida. Deben aún ser tomadas precauciones en la tercera edad, ya que pueden presentar una disminución en la tasa de filtración glomerular, incluso con niveles de creatinina sérica normales, por lo que habría que reducir la dosis de estos fármacos⁽³¹⁰⁾. Otro problema asociado a la utilización de sulfonilureas en pacientes

mayores, es el problema de la hipoglucemia, que tiende a ser mayor en este rango de edad, causando varios problemas e incluso la muerte. Las hipoglucemias parecen ser más prevalentes con las sulfonilureas de larga duración, comparativamente con las de corta duración⁽³¹¹⁾. Las sulfonilureas pueden también causar un aumento del apetito con el consiguiente incremento de peso, de ahí la importancia de las medidas no farmacológicas de dieta y ejercicio para mantener el peso del paciente^(310, 312). Todos estos problemas asociados a la utilización de las sulfonilureas requieren una educación del paciente, su *empowerment*, o bien, el cambio del tratamiento farmacológico, para minimizar, el riesgo de hipoglucemia⁽³¹³⁾.

1.5.1.1.2. Secretagogos no sulfonilureas

Esta clase de agentes antidiabéticos orales, también conocidas como glinidas, actúan estimulando la secreción rápida de insulina en el páncreas dependiendo su acción del funcionamiento de las células β de los islotes pancreáticos, al igual que las sulfonilureas⁽³¹⁴⁾. En comparación con éstas, tienen un inicio de acción más rápido y una menor duración de acción (4-6h). Cuando se administran antes de las comidas promueven un resultado similar al fisiológico, lo que da lugar a un control más adecuado de las concentraciones de glucosa postprandial. La ventaja adicional es, la de presentar un menor riesgo de causar hipoglucemia y un menor aumento de peso, y parecen preservar mejor la función de las células β del páncreas. Los secretagogos no sulfonilurea, han demostrado reducir los niveles de la glucosa postprandial, y los niveles de HbA_{1c} en 0,5-1,5%^(315, 316) aproximadamente. Esta categoría comprende, actualmente, en Portugal, la *nateglinida*⁽³⁰⁹⁾.

Los pacientes deben ser advertidos de que la administración de estos medicamentos sólo se debe hacer antes de las comidas, que debe contener una cantidad importante de hidratos de carbono, ya que pueden causar hipoglucemia, al igual que las sulfonilureas. En cualquier caso, estos medicamentos se presentan con mayor seguridad frente al riesgo de hipoglucemia, siendo indicados en pacientes que tienen las comidas irregulares, o no tienen una fecha fija para las comidas. La utilización de

estos fármacos parece beneficiosa en estadios iniciales de la diabetes tipo 2, en combinación con metformina⁽³¹⁵⁻³¹⁷⁾.

Los fármacos de esta clase, son eliminados por vía hepática y por lo tanto pueden ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal. El hecho de que la metabolización sea hepática, lleva a que sean usados con precaución en individuos que tienen la función hepática alterada^(315, 316).

1.5.1.2. Sensibilizadores de la acción de la insulina

Los sensibilizadores de la acción de la insulina son medicamentos que mejoran la acción de la insulina, por diferentes mecanismos de acción. Pueden actuar por inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenolisis, inhibiendo la absorción de la glucosa a nivel intestinal, o aumentar la absorción a nivel del tejido adiposo y del musculo⁽²⁹⁹⁾.

1.5.1.2.1. Biguanidas

Las biguanidas inhiben la gluconeogénesis hepática y, en menor medida, la glucogenolisis; también proporcionan una mejora en la sensibilidad a la insulina, sin aumentar la secreción de insulina, y disminuyendo la absorción intestinal de glucosa⁽³¹⁸⁻³²⁰⁾. La *metformina* es la única biguanida actualmente disponible⁽³⁰⁹⁾. Esta mostró una disminución en los valores de glucosa pre y post-prandial y también de los niveles de HbA_{1c}, del 1-2%. Se administra generalmente en dos dosis diarias (desayuno y cena), o tres dosis diarias, con las comidas. Tiene la ventaja de no causar hipoglucemia cuando se utiliza en monoterapia y de causar una disminución en el peso. Este último se presenta como una gran ventaja, especialmente en pacientes diabéticos con sobrepeso/obesos^(213, 321). Otros beneficios, publicados incluyen una modesta reducción en los niveles lipídicos, y mejoras a nivel de la fibrinólisis, de los marcadores inflamatorios y de la función endotelial. La metformina es el único antidiabético oral que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2⁽³¹⁹⁾.

Como reacciones adversas comunes de la metformina pueden referirse los calambres abdominales, náuseas y diarrea, así como la presencia de sabor metálico. Estos efectos pueden ser minimizados iniciando el tratamiento con dosis más bajas y aumentando la dosis gradualmente⁽³²¹⁾. La acidosis láctica con el uso de la metformina es rara pero potencialmente peligrosa. El riesgo es mayor en pacientes con insuficiencia renal o en condiciones de deshidratación, en el alcoholismo o en la insuficiencia cardíaca crónica. El riesgo de acidosis láctica es más elevado en pacientes con insuficiencia renal porque el fármaco es excretado por vía renal, y una reducción en su aclaramiento aumenta la probabilidad de acidosis láctica. Por este motivo, la utilización de metformina está contraindicada en pacientes con daño renal, así como en pacientes con otras insuficiencias (hepática, cardíaca)^(314, 322). La utilización de metformina ha demostrado también una reducción de absorción de vitamina B12 en la mayoría de los estudios realizados, aunque los datos son controvertidos⁽³²³⁻³²⁷⁾. Datos más recientes, sugieren que la metformina puede presentar un papel de protección frente a las consecuencias perjudiciales de la hiperglucemia en el riñón⁽³²⁸⁾.

Un estudio cuyo objetivo fue evaluar si los cambios en el estilo de vida o el uso de metformina podrían prevenir o retrasar el desarrollo de la DM 2 demostró que los dos reducían la incidencia de diabetes en pacientes de alto riesgo. Por lo tanto, se puede asumir que el uso de este fármaco puede ser útil como tratamiento para los pacientes con hiperglucemia intermedia⁽³²⁹⁾.

1.5.1.2.2. Tiazolidindionas (Glitazonas)

Las glitazonas son fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la eficiencia de los transportadores de la glucosa, activando el factor de transcripción nuclear *peroxisome proliferator-activated receptor* γ (PPAR- γ) y modulando la actividad de un grupo de genes que regulan, tanto el metabolismo de los carbohidratos como de los lípidos. Estos fármacos mejoran la sensibilidad a la insulina y aumentan la utilización de glucosa por los adipocitos y por el músculo esquelético⁽³³⁰⁾. Las glitazonas mostraron disminuir los valores de HbA_{1c} en 1-2% y los niveles de glucosa pre-y post-prandial⁽³³⁰⁻³³²⁾. A este grupo pertenece la

pioglitazona⁽³⁰⁹⁾. El otro fármaco del grupo, la *rosiglitazona*, ha sido retirado del mercado europeo en 2010, por motivos de aumento del riesgo cardiovascular, tras estudios que demostraban un riesgo aumentado de infartos agudos de miocardio, accidentes vasculares cerebrales, insuficiencia cardíaca y muerte en pacientes tratados con *rosiglitazona*⁽³³³⁻³³⁶⁾. Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales ha concluido que el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, IAM y muerte, era significativamente más elevado con la utilización de la *rosiglitazona* que con la *pioglitazona*⁽³³⁷⁾.

Por lo general, la *pioglitazona* es administrada una vez al día y, utilizada en monoterapia y no causa hipoglucemia⁽³³⁸⁾. Sus principales reacciones adversas son el aumento de peso y el desarrollo de edema moderado, por lo que se recomienda reducir la ingesta calórica y el consumo de sal, a fin de reducir la retención de líquidos. El tratamiento con *pioglitazona* parece también aumentar el riesgo de fractura ósea, tanto en los hombres como en las mujeres, aún en las más jóvenes⁽³³⁹⁻³⁴²⁾. En la utilización en pacientes mayores deberá, por lo tanto, evaluarse el beneficio-riesgo, con relación a las reacciones adversas posibles, y en el caso del riesgo de fractura, considerar que el riesgo está incrementado tanto en mujeres como en hombres con edad media de 50 años⁽³⁴³⁾. La *pioglitazona* parece tener un efecto positivo sobre el nivel del perfil de lípidos, con la disminución de los niveles de TG y el aumento en los niveles de HDL-colesterol así como el tamaño de las partículas de LDL-colesterol, probablemente por su mecanismo de acción de modulación de la actividad de genes que regulan el metabolismo lipídico^(330, 344).

Recientemente, la *pioglitazona* fue asociada al aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Tras estudios de beneficio-riesgo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA- *European Medicines Agency*) hizo algunas recomendaciones para la prescripción de este fármaco, a saber^(345, 346):

- La *pioglitazona* está indicada para el tratamiento de segunda o tercera línea de la diabetes *mellitus* tipo 2, en monoterapia, cuando los pacientes (particularmente con sobrepeso) no están controlados con dieta y ejercicio físico y donde la metformina está contra-indicada; en terapéutica doble o

triple, cuando los pacientes no están controlados con metformina y/o sulfonilureas en su dosis máxima.

- Después del inicio del tratamiento con el fármaco, los pacientes deberán ser reevaluados durante 3 a 6 meses para valoración de la respuesta al tratamiento y en pacientes que no presenten una respuesta adecuada, la pioglitazona deberá ser suspendida.
- Debido a los potenciales riesgos asociados al tratamiento prolongado, los pacientes deben ser informados, que el beneficio del fármaco será mantenido a través de evaluaciones subsecuentes.
- La pioglitazona está contra-indicada en la insuficiencia cardíaca o antecedentes de la enfermedad, en situaciones de cáncer de vejiga o historia previa de este tipo de cáncer, en situaciones de hematuria macroscópica no investigada, en pacientes con daño hepático o en cetoacidosis.

En realidad, evidencias epidemiológicas sugieren que pacientes diabéticos presentan un riesgo significativo de desarrollar algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas, endometrio, colon e recto, mama y vejiga), y una disminución del riesgo de cáncer de próstata, pero los mecanismos de la correlación no son aun totalmente conocidos. Se piensa que los mecanismos están relacionados con la hiperinsulinemia, con la hiperglucemia y con la inflamación. Además, evidencias de otros estudios sugieren que la terapéutica de la diabetes está asociada tanto al aumento como a la disminución del riesgo de cáncer^(347, 348). Tal como la pioglitazona, también las sulfonilureas y la insulina parecen aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer. Así, la metformina parece disminuir el riesgo de algunos tipos de cáncer, como el cáncer de mama, de colon o de páncreas, por mecanismos anti-proliferativos, además de mecanismos bioquímicos que mejoran la hiperinsulinemia y la insulino-resistencia⁽³⁴⁸⁻³⁵³⁾.

Conocidas varias reacciones adversas de las glitazonas, algunas graves, la investigación se centra actualmente en desarrollar nuevos fármacos (las nuevas glitazonas), con los beneficios de la glitazonas: control glucémico y modificaciones beneficiosas del perfil lipídico, pero sin los riesgos ya conocidos⁽³⁵⁴⁾.

1.5.1.3. Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal

Los fármacos de este grupo bloquean la enzima α -glucosidasa en el intestino delgado, retrasando así la absorción de carbohidratos y atenuando las subidas de la glucosa postprandial^(355, 356). Estos fármacos mostraron una disminución de HbA_{1c} de un 0,5-1% aproximadamente^(292, 357-359). El único inhibidor de la α -glucosidasa, actualmente disponible en Portugal, es la *acarbosa*²⁰².

Debe administrarse antes de las comidas con carbohidratos, pero cuando el paciente no realiza una comida o ésta no contiene carbohidratos, estos fármacos no se deben administrar, ya que no ejercen su efecto. La acarbosa no se recomienda en pacientes con disminución severa de la función renal o hepática o patología gastrointestinal. Sus principales reacciones adversas son los efectos gastrointestinales, como flatulencia, diarrea, calambres abdominales y distensión abdominal^(292, 299).

La utilización de acarbosa parece también presentar resultados positivos a nivel cardiovascular, en pacientes con tolerancia a la glucosa disminuida, con una reducción significativa del riesgo cardiovascular y de la hipertensión en estos pacientes⁽³⁶⁰⁾.

1.5.1.4. Terapéutica basada en la incretina

Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa forman parte de un grupo reciente de fármacos para el tratamiento oral de la diabetes *mellitus* tipo 2 basados en la incretina.

El concepto de incretinas es relativamente antiguo y se basa en la observación de que la administración oral de glucosa, aumenta la secreción de insulina más, que la misma cantidad de glucosa por vía intravenosa (IV), aunque es más alta la glucemia tras la administración de IV que tras la administración de glucosa oral⁽³⁶¹⁾. Este aumento de la estimulación de la secreción de insulina por la glucosa oral, se define como el efecto de la incretina, y está mediada por dos hormonas gastrointestinales, la *glucose-dependent insulinotropic polipeptide* (GIP) y la *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). La GLP-1 regula otras acciones en diferentes órganos importantes en la diabetes: disminución del vaciado gástrico, con disminución del apetito, cardio y neuroprotección, aumento de la

lipólisis, aumento de la captación de glucosa en el músculo y aumento de la natriuresis⁽³⁶²⁾. En la diabetes *mellitus*, la vía de la incretina parece estar relativamente alterada, sobre todo por disminución de la secreción de GLP-1^(361, 363). Sin embargo, la GPL-1, cuando se utiliza en la terapia, administrada por vía subcutánea o intravenosa, no tiene grandes ventajas, ya que muestra una vida media corta, y se inactiva rápidamente por la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4). Cuando se administra por vía oral, la GPL-1 se degrada en el tracto gastrointestinal⁽³⁶⁴⁾. Así, los nuevos enfoques se han planteado sobre la base de la incretina, desarrollando los GLP-1 miméticos o análogos, inyectables, que consisten en moléculas modificadas a partir de GLP-1 original, a fin de evitar la zona en la que se inactiva por la DPP-4; y los inhibidores de la DPP-4, moléculas que al inhibir esta enzima, promoverán un aumento del GLP-1 y GIP endógenos^(301, 362, 365).

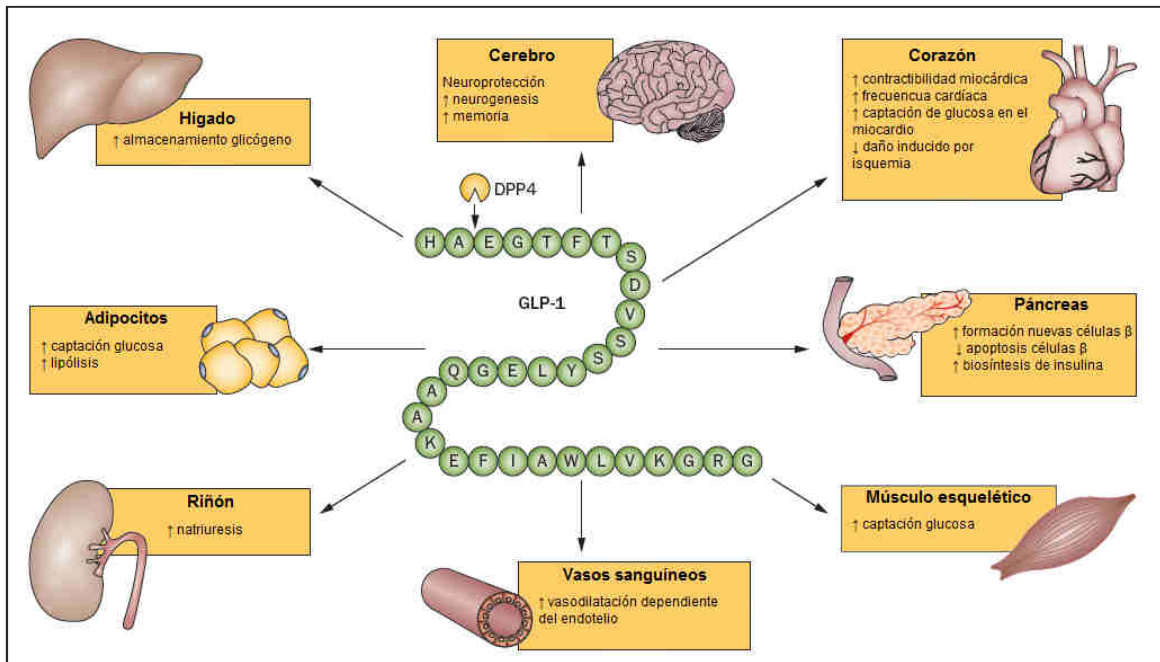
Actualmente, en la terapéutica incretínica están aprobados, en Portugal, la *exenatida* y recientemente la *liraglutida*, en la clase de los GLP-1 miméticos (vía subcutánea), y la *sitagliptina*, la *vildagliptina*, la *saxagliptina* y la *linagliptina*, en la clase de los inhibidores de la DPP-4⁽³⁰⁹⁾.

1.5.1.4.1. Agonistas del GLP-1

A pesar de que estos fármacos no se administraren por vía oral, serán descritos aquí para mejor comprensión de los mismos. Los fármacos miméticos del GLP-1, son moléculas similares al GLP-1 humano y tienen el objetivo de, por activación de los receptores endógenos del GLP-1, mejorar la secreción de insulina glucosa dependiente y disminuir la secreción de glucagon, también dependiente de la concentración de glucosa. Otras acciones que derivan del mecanismo de acción de estos fármacos, son el retraso del vaciamiento gástrico con aumento de la saciedad y consecuente pérdida de peso. Estudios experimentales han descrito efectos pleiotrópicos de los agonistas del GLP-1 en diferentes tejidos y órganos, así los efectos no representan necesariamente las acciones fisiológicas del GLP-1 original (Figura 7)⁽³⁶⁶⁾.

A pesar de que GLP-1 fisiológico se degrada rápidamente por la DPP-4, los fármacos son resistentes a la degradación de esta enzima. El perfil de los dos fármacos

comercializados actualmente es muy similar, así la exenatida presenta una duración de acción muy corta comparada con la liraglutida, por lo que son necesarias dos administraciones diarias para la exenatida (antes del desayuno y antes de la cena) y una para la liraglutida⁽³⁶⁶⁾. La exenatida de una sola administración semanal está ya aprobada en Europa⁽³⁶⁷⁾.



Legenda: DPP-4 - dipeptidil-peptidasa 4; GLP-1 - glucagon-like peptide 1.

Figura 7 – Efectos pleiotrópicos del receptor GLP-1 o agonistas del GLP-1 en diversos tejidos y órganos en condiciones experimentales. [Adaptado de ⁽³⁶⁶⁾]

La exenatida comparte el 53% de la secuencia del GLP-1 nativo, mientras la liraglutida comparte el 97%, consiguiendo que la inmunogenicidad sea menor para la liraglutida. Con relación a la disminución de la HbA_{1c}, ésta también parece estar más elevada con la utilización de la liraglutida ($\approx 1.5\%$), que con la exenatida (0.4-1.5%). Son fármacos relativamente bien tolerados, presentan reacciones adversas principalmente gastrointestinales, como mareos, vómitos, diarrea y dispepsia. Los agonistas del GLP-1 han demostrado una baja incidencia de hipoglucemia, tal vez porque la producción de insulina inducida por los fármacos es glucosa-dependiente^(366, 368, 369). Estudios recientes han relatado casos de pancreatitis. La agencia europea del medicamento, tras una revisión, no ha encontrado problemas adicionales a estos medicamentos⁽³⁷⁰⁾. Ambos promueven una pérdida de peso, un poco más elevada con la utilización de la

liraglutida^(366, 368, 369). Cuando se compara la utilización de la liraglutida y de la exenatida en administración semanal, parecen presentar más ventajas que la exenatida bi-diaria⁽³⁷¹⁾.

1.5.1.4.2. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

El propósito de la utilización de un inhibidor de la DPP-4 pasa por la hipótesis de que mediante la inhibición de la enzima que inactiva el GLP-1 y el GIP, se puede aumentar su cantidad endógena y así aumentar la secreción de insulina, dependiente de glucosa. La sitagliptina demostró ser muy selectiva para el DPP-4 siendo capaz de incrementar los niveles de GLP-1 endógeno. La reducción en la glucosa pre-prandial parece ser similar entre la sitagliptina y la glipizida (sulfonilurea). Para la glucosa post-prandial, este fármaco mostró una reducción significativa en comparación con placebo⁽³⁷²⁾.

Comparaciones indirectas entre los distintos inhibidores de la DPP-4 han revelado resultados muy similares en relación a su eficacia y seguridad. Ellos producen una reducción de la HbA_{1c} entre el 0.5% y el 1% y presentan un perfil de seguridad relativamente elevado. El perfil farmacocinético de los inhibidores de la DPP-4 es, en general, muy similar. Presentan una buena biodisponibilidad oral, no alterada significativamente por la comida. La sitagliptina y la linagliptina presentan una vida media larga, contrariamente a la saxagliptina y vildagliptina. La saxagliptina produce un metabolito activo haciendo que la duración de su acción sea más elevada. Así, la vildagliptina es la única que requiere dos tomas diarias en el tratamiento de la diabetes. Son excretadas mayoritariamente por vía renal, requiriendo ajuste de dosis en pacientes con daño renal, con excepción de la linagliptina y vildagliptina que presentan excreción renal y hepática. La vildagliptina no se recomienda en situaciones de daño hepático⁽³⁷³⁻³⁷⁷⁾. Las interacciones con este grupo de fármacos son más relevantes para la saxagliptina, donde se recomienda una disminución de la dosis cuando sea utilizada concomitantemente con inhibidores del CYP3A4⁽³⁷⁸⁾.

Los inhibidores de la DPP-4 no han demostrado diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas graves, cuando se comparan con placebo. Las reacciones descritas como más frecuentes son el estreñimiento, la nasofaringitis,

infecciones del trato urinario, mialgias y artralgias, dolor de cabeza, mareos y vértigo. La hipoglucemia no es común que aparezca en la terapéutica con estos fármacos^(300, 379, 380). Casos de pancreatitis han sido descritos tras la utilización de los inhibidores de la DPP-4, pero la incidencia es baja. Todavía se necesitan más estudios para que se pueda establecer el grado de riesgo de pancreatitis con la utilización de los inhibidores de la DPP-4^(381, 382).

Además de mejorar los niveles de glucosa en sangre, otros beneficios son también conocidos para los inhibidores de la DPP-4, como los beneficios a nivel cardiovascular: en la presión arterial o en el perfil lipídico; a nivel hepático; en el sueño y sistema nervioso central⁽³⁸³⁻³⁸⁵⁾. Porque la hipoglucemia pos-prandial parece ser un factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular y los inhibidores de la DPP-4 presentan un papel importante en la disminución de esta glucemia, estos fármacos podrán ser beneficiosos a nivel de la protección cardiovascular⁽³⁸⁶⁾. También parecen ser prometedores en el tratamiento de pacientes con hiperglucemia intermedia, no solo por la disminución de la HbA_{1c} y glucosa plasmática en ayunas, sino también por el control del peso y por favorecer la preservación de las células β del páncreas⁽³⁰⁰⁾.

Los inhibidores de la DPP-4 han demostrado ser seguros y eficaces en la población mayor, una población especial, por presentar co-morbilidades, disminución de la función de los órganos y riesgo elevado de hipoglucemia; Además como estos pacientes son, en su gran mayoría, polimedicados, lo que aumentará el riesgo de interacciones. Los fármacos inhibidores de la DPP-4 presentan un bajo riesgo de provocar hipoglucemia, incluso en asociación con metformina, muestran un bajo riesgo de interacciones, con excepción de la saxagliptina, y parecen ser seguras y eficaces en situaciones de daño renal (excepto la vildagliptina y la linagliptina) y de daño hepático (excepto la vildagliptina)^(387, 388).

A pesar de que los inhibidores de la DPP-4 exhiben una menor eficacia terapéutica comparativamente con los análogos del GLP-1 en la disminución de la HbA_{1c} y del peso, presentan ventajas relevantes como la utilización oral y el coste de adquisición. Su asociación a otras estrategias terapéuticas de la diabetes, esencialmente la metformina ha demostrado ser muy beneficiosa para los pacientes, cuando se

compara con la asociación de la metformina a otras terapéuticas (sulfonilureas, no sulfonilureas, glitazonas)^(377, 386, 389).

1.5.1.5. Inhibidores del transportador de sodio y glucosa 2

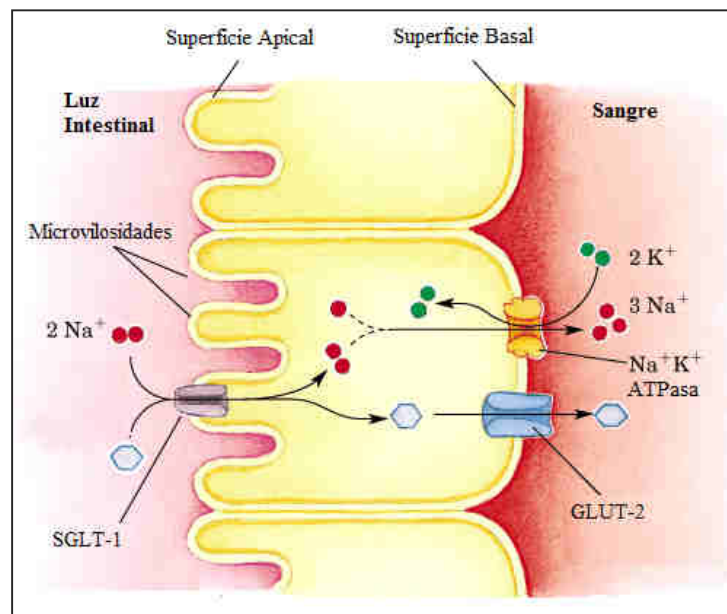
Los inhibidores del transportador de sodio y glucosa 2 (SGLT - *sodium-glucose linked transporter*) son fármacos recientes para el tratamiento de la DM tipo 2. Han surgido como forma de complementar y aumentar la eficacia de la terapéutica existente, con beneficios para el paciente; como su mecanismo de acción es independiente de la función de las células β del páncreas y de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, estos fármacos mejoran el control glucémico promoviendo el control del peso y de la enfermedad cardiovascular y evitando las hipoglucemias⁽³⁹⁰⁾.

Esto nuevo grupo mejora la hiperglucemia por alteración de la actividad de (co)transportadores de sodio y glucosa en el intestino y en los riñones. Son conocidos seis transportadores de sodio y glucosa (SGLT 1-6), pero aquellos que presentan una afinidad más elevada para la glucosa y que están mejor caracterizados en humanos son el SGLT-1 y el SGLT-2. Estos transportadores son proteínas de la membrana que hacen el transporte de glucosa a través de las membranas, en el intestino delgado y en el riñón, respectivamente^(391, 392).

El transporte transmembrana de la glucosa se realiza por dos familias de proteínas transportadoras: una, formada por transportadores activos que requieren consumo de ATP y son dependientes de sodio, los SGLT; y otra formada por transportadores de glucosa por difusión pasiva, los GLUT, que no necesitan de energía, transportando la glucosa a favor de su gradiente de concentración. En el caso de los SGLT, el gradiente electroquímico del ion sodio generado por la bomba de sodio y potasio (ATPasa Na^+/K^+) es utilizado para transportar glucosa contra su gradiente de concentración⁽³⁹¹⁾.

A nivel del intestino, la glucosa es captada activamente de la luz intestinal para el interior del enterocito a través del SGLT-1, localizado en la membrana apical. El SGLT-1

tiene un lugar de unión para el sodio y es esa unión la que induce una modificación conformacional en el transportador volviéndolo accesible a la glucosa. De esta forma, por cada molécula de glucosa transportada, dos iones de sodio son transportados en la misma dirección. Posteriormente, la glucosa acumulada es liberada pasivamente del enterocito hasta la circulación sanguínea por dos vías distintas, donde el transportador GLUT-2 desarrolla un papel más importante (Figura 8)⁽³⁹¹⁾.



Leyenda: GLUT-2: transportadores de glucosa por difusión pasiva-2; SGLT-1: transportador de sodio y glucosa 1.

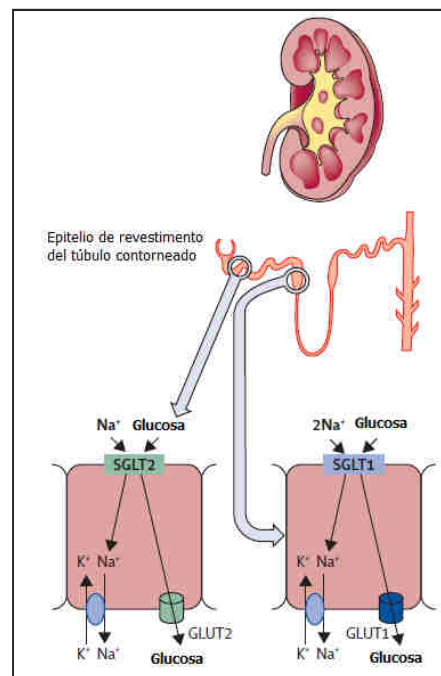
Figura 8 – Mecanismo de absorción de glucosa en el intestino.

La captación de glucosa vía SGLT-1 por los enterocitos parece contribuir a la secreción de GIP y GLP-1, regulando consecutivamente la secreción de insulina⁽³⁹³⁾. Los individuos diabéticos tipo 2 parecen expresar 3 a 4 veces más SGLT-1 que individuos no diabéticos, lo que sugiere que los individuos diabéticos presenten una capacidad más elevada de captar glucosa a nivel intestinal⁽³⁹⁴⁾.

Los riñones contribuyen significativamente a la homeostasis de la glucosa, principalmente a través de la reabsorción de la glucosa filtrada en el túbulo renal y por la gluconeogenesis⁽³⁹⁵⁾. Los riñones son responsables de la producción de, aproximadamente, un 20% de la glucosa en ayunas. Esta producción ocurre por

gluconeogenesis en la corteza renal. En un estado de diabetes, en los riñones, así como en el hígado, acontece un aumento de la gluconeogenesis⁽³⁹⁵⁾.

Normalmente, cerca de un 90% de la glucosa filtrada es reabsorbido por el SGLT-2, localizado en el primer segmento del tubo proximal. La glucosa restante es reabsorbida a través del SGLT-1 en el segmento distal del tubo proximal (Figura 9)^(396, 397). El aumento de la capacidad de reabsorción renal de la glucosa en los diabéticos sugiere una expresión y actividad aumentada del SGLT-2, lo que puede contribuir a favorecer la hiperglucemia. Esta alteración parece ocurrir por adaptación a la exposición persistente de elevadas concentraciones de glucosa⁽³⁹⁸⁾.



Leyenda: GLUT-1 o 2: transportadores de glucosa por difusión pasiva 1 o 2; SGLT-1 o 2: transportador de sodio y glucosa 1 o 2.

Figura 9 – Mecanismo de reabsorción de glucosa en el riñón.

En la década de los 80, algunos investigadores introdujeron el concepto de normalización de las concentraciones de glucosa por aumento de su excreción, demostrando que la florizina, una sustancia (glucósido fenólico) aislada de la corteza del árbol de la manzana en 1835, aumentaba la excreción renal de la glucosa y disminuía la glucemia en ratones. Esta sustancia fue excluida para el tratamiento de la DM años más tarde por presentar una biodisponibilidad oral muy baja, y porque la

incidencia de reacciones adversas gastrointestinales era relativamente elevada en los pacientes⁽³⁹⁹⁾. Sin embargo, la investigación se ha centrado en el desarrollo de fármacos con una selectividad más elevada para el SGLT-2 en base a obtener mejores resultados a nivel de la excreción renal sin reacciones gastrointestinales. Este grupo de fármacos está aún en gran expansión. Actualmente, en Europa, tenemos aprobados dos inhibidores del SGLT-2: la *dapagliflozina* y la *canagliflozina*, así como su asociación con la metformina⁽⁴⁰⁰⁻⁴⁰³⁾. Otros inhibidores del SGLT-2 están comercializados en Japón o en investigación clínica⁽⁴⁰⁴⁾.

Los inhibidores del SGLT-2, a través de su mecanismo de acción, inhiben la reabsorción del 30-50% de la glucosa filtrada a nivel renal⁽⁴⁰⁵⁾. Además de disminuir la glucosa plasmática y consecuentemente mejorar el perfil glucémico de los pacientes, los inhibidores del SGLT-2 presentan otras ventajas, como su eficacia en pacientes con cualquier grado de insulinoresistencia o disfunción de las células β pancreáticas, la disminución del peso corporal por pérdida de calorías a través de la glucosa excretada (60-90g de glucosa al día), la disminución de la presión arterial por el efecto diurético osmótico (aumento de la natriuresis) y consecuentemente beneficios cardiovasculares⁽⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸⁾. La dapagliflozina es el fármaco más estudiado actualmente, presentando una disminución de la HbA_{1c} entre 0.58% y 0.89%⁽⁴⁰⁹⁾. Su selectividad para el SGLT-2 es 1200 veces más elevada que para el SGLT-1. Es rápidamente absorbida por vía oral, con una vida media de cerca de 16 horas, una metabolización no dependiente del citocromo P450 y un aclaramiento renal mínimo. Su biodisponibilidad oral es de cerca de 78%. La canagliflozina presenta características farmacocinéticas muy similares^(407, 410), pero la disminución de la HbA_{1c} parece ser más elevada (0.77% - 1.03%)⁽⁴¹¹⁾. Los inhibidores del SGLT-2 causan frecuentemente infecciones del tracto genito-urinario, debido al aumento de la excreción de la glucosa urinaria. Esta reacción adversa parece ser más prevalente en las mujeres. Como fue referido anteriormente, no parece causar hipoglucemia, ya que su mecanismo de acción no depende de la secreción de insulina. Algunos casos de cáncer de vejiga y de mama fueron revertidos con el tratamiento con inhibidores del SGLT-2, pero al ser fármacos recientes en el mercado, son necesarios más estudios para que se pueda establecer una relación causal^(404, 410, 412).

1.5.1.6. Nuevos enfoques terapéuticos

Existen otros fármacos que, en Portugal y algunos países de Europa, no tienen indicación terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus, pero en otros países la tienen y son utilizados para el tratamiento de esta patología. Es el caso del *colesevelam*, un secuestrador de ácidos biliares, con indicación para el tratamiento de la hipercolesterolemia; igualmente es el caso de la *bromocriptina*, un agonista dopaminérgico, con indicación para el tratamiento de patologías con aumento de la secreción de prolactina, por actuar como inhibidor de la secreción de esta hormona, y para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por su actividad dopaminérgica^(413, 414).

El mecanismo de acción del colesevelam no es aún conocido, todavía se piensa que disminuye la absorción intestinal de glucosa (por un mecanismo diferente de los inhibidores de la α -glucosidasa) y reduce la producción endógena de glucosa por interferir con el receptor *farnesoid X* y con un receptor acoplado a la proteína G (TGR5) en el intestino e hígado. Parece también que el colesevelam aumenta la secreción de incretinas, como el GLP-1. Se sabe que ocurren perturbaciones a nivel de la producción de hormonas incretínicas en la patogénesis de la diabetes *mellitus* tipo 2, pero se piensa que existen también perturbaciones de la secreción de ácidos biliares que contribuyen para el desarrollo de la patología, haciendo así que el colesevelam sea un posible enfoque terapéutico de la DM2^(415, 416). El colesevelam reduce la HbA_{1c} en 0.5%, y la glucosa plasmática en ayunas en 30mg/dL. Además de mejorar la glucemia, el colesevelam reduce significativamente el colesterol total y el colesterol LDL, a pesar de no presentar resultados relevantes en el colesterol HDL, todavía se puede afirmar que mejora el perfil lipídico de los pacientes. Con relación a los triglicéridos, el fármaco ha demostrado un aumento de estos en pacientes tratados con sulfonilureas o insulina. En relación a la seguridad, el colesevelam ha demostrado ser bien tolerado, incluso en asociación con otros fármacos antidiabéticos, produciendo apenas efectos gastrointestinales, principalmente, estreñimiento con moderada gravedad. Además la adherencia al tratamiento fue descrita como elevada. No parece producir hipoglucemia severa ni aumento de peso, factores relevantes en el tratamiento de la diabetes⁽⁴¹⁷⁻⁴²³⁾. Un análisis a posteriori de ensayos clínicos fase II y III en pacientes con

hiperlipidemia y diabetes *mellitus* tipo 2 concluyó que el colesevelam parece ser seguro, bien tolerado y eficaz, en pacientes mayores (≥ 65 años)^(424, 425).

También el mecanismo de acción de la bromocriptina no está totalmente conocido. Algunos estudios sugieren que el fármaco altera el ritmo circadiano hipotalámico y esto conlleva a una reducción de la glucosa pos-prandial. La mejoría en el control glucémico no ocurre por aumento de la secreción de la insulina sino por la potenciación de la supresión de la producción de glucosa hepática⁽⁴²⁶⁾. Sus efectos se producen mediante la reposición del tono dopaminérgico y simpático en el sistema nervioso central, una vez que se sabe que los niveles de dopamina son bajos durante el estado de resistencia a la insulina y así su aumento a niveles normales restablece el estado de sensibilidad a la insulina (en animales)⁽⁴²⁷⁾. En animales, los niveles plasmáticos de prolactina circadianos son muy similares a los cambios en los niveles hipotalámicos de la dopamina y a la sensibilidad a la insulina. Individuos resistentes a la insulina, obesos, presentan un pico de prolactina durante el día, en consonancia con la reducción del tono dopaminérgico. Contrariamente, en individuos delgados, sensibles a la insulina, el pico de concentración plasmática de prolactina ocurre por la noche durante el sueño⁽⁴²⁸⁾. La administración del fármaco se hace 2 horas después de despertar, lo que reduce los niveles de prolactina elevados y se cree que restablece la actividad dopaminérgica, reduciendo así la glucosa postprandial en plasma, de triglicéridos, y concentraciones de ácidos grasos libres, sin aumentar los niveles de insulina en plasma. La administración se hace después de despertar porque se cree que los individuos diabéticos tienen una caída por la mañana en el tono dopaminérgico, lo que conduce a un aumento de la actividad simpática, así la bromocriptina reducirá los niveles elevados de prolactina a lo largo del día⁽⁴²⁶⁾. La bromocriptina es rápidamente absorbida por vía oral, metabolizada vía citocromo P450 (CYP3A4) y excretada por vía biliar. Disminuye la glucemia pre y pos-prandial en un 50%, así como los TG y los ácidos grasos libres, sin alteraciones en el peso corporal. La disminución en la HbA_{1c} es de 0.6%-0.7%. Presenta un buen perfil de seguridad, con buena tolerancia (causa más frecuentemente náuseas, astenia, estreñimiento y vértigos), sin provocar hipoglucemias graves ni necesitar de ajuste de la dosis en insuficientes renales^(426, 429-433).

Tabla VIII – Características de los antidiabéticos orales utilizados en la terapéutica de la diabetes tipo 2.

	Sulfoniureas	No – Sulfoniureas	Biguanidas	Glitazonas	Inhibidores de la α-glucosidasa intestinal	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	Inhibidores del SGLT-2
Mecanismo de acción	↑ secreción de insulina por el páncreas (glucosa independiente).	↑ secreción de insulina por el páncreas (glucosa independiente).	↓ producción hepática de glucosa.	↑ sensibilidad a la insulina.	↓ absorción de carbohidratos por el intestino.	↑ secreción de insulina por el páncreas (glucosa dependiente).	↑ excreción renal de glucosa.
Ventajas	Bien conocidas con amplia experiencia de utilización. ↓ riesgo de complicaciones microvasculares. Posología bien conocida y adecuada.	Mejora la glucemia postprandial, con disminución de los picos glucémicos. Flexibilidad de dosis.	Bien conocida con amplia experiencia de utilización. Sin ganó de peso. No provoca hipoglucemia. ↓ el riesgo de complicaciones macro y microvasculares. Beneficios no glucémicos (↓ los niveles lipídicos, ↑ la fibrinólisis, ↓ la hiperinsulinemia). Posología bien conocida y adecuada.	No provoca hipoglucemia. Beneficios no glucémicos (↓ los niveles lipídicos, ↑ la fibrinólisis, ↓ la hiperinsulinemia, mejora la función endotelial). Posible preservación de las células β del páncreas. Posología bien conocida y adecuada.	Mejora la glucosa postprandial. No provoca hipoglucemia. No tiene efectos sistémicos.	↓ glucosa pre y postprandial. No provoca alteraciones del peso corporal. No provoca hipoglucemia. Protección cardiovascular (?). Bien tolerados.	No provoca hipoglucemia. ↓ glucosa pre y postprandial. Beneficios cardiovasculares (?). Bien tolerados.
Desventajas	Hipoglucemia. Gano de peso. Durabilidad de efecto reducida.	Posología compleja (varias administraciones al día). Hipoglucemia. Gano de peso. No hay muchos estudios de largo-plazo.	Reacciones adversas gastrointestinales. Múltiples contraindicaciones (enfermedad hepática o renal, insuficiencia cardíaca o respiratoria, abuso de alcohol, embarazo). Acidosis láctica (rara) Déficit de vitamina B12.	Necesidad de monitorización de la función hepática. Gano de peso. Edema/insuficiencia cardíaca. Inicio de acción lento. Facturas óseas. Cáncer de la vejiga.	Posología compleja (varias administraciones al día). Reacciones adversas gastrointestinales. No hay muchos estudios de largo-plazo.	Precauciones en compromiso renal (sitagliptina y saxagliptina). Precauciones en compromiso hepático (vildagliptina). Pancreatitis (?).	Infecciones urinarias. No hay muchos estudios de largo-plazo.
Hemoglobina glicosilada	↓ 1 – 2%	↓ 0.5 – 1.5%	↓ 1 – 2%	↓ 1 – 2%	↓ 0.5 – 1%	↓ 0.5 – 1%	↓ 0.5 – 1%

Leyenda: ↓ - Disminución; ↑ - Aumento.

Otro fármaco desarrollado para el tratamiento de la diabetes es la *pramlintida* (no aprobada en la Europa). La pramlintida es un análogo de la amilina con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas muy similares a la hormona nativa. La amilina es una hormona fisiológica, segregada con la insulina en las células β del páncreas, y que en pacientes diabéticos se encuentra disminuida. Esta hormona inhibe la secreción de glucagon, retrasa el vaciamiento gástrico y promueve la saciedad. La pramlintida es utilizada en los Estados Unidos para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 1 y 2. Ella origina una disminución modesta de la HbA_{1c} (0.5%-1.0%), acompañada de una pérdida de peso y efectos favorables en el perfil lipídico y en biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica. Cuando es administrada concomitantemente con la insulina, disminuye su necesidad de utilización en 20%-50% (insulina pre-prandial). Es considerada relativamente segura, no presentando reacciones adversas muy graves, siendo la más prevalente son las náuseas. El riesgo de hipoglucemia está aumentado por la utilización con insulina, por eso, deberá existir un ajuste de la dosis de insulina, sabiendo que es necesaria la disminución de su dosis⁽⁴³⁴⁻⁴³⁶⁾.

Otros fármacos están actualmente en estudio, como los inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 1, los inhibidores de la glucogenio-fosforilasa, los inhibidores de la proteína tirosina fosforilasa 1B, los agonistas del receptor acoplado a la proteína G, los activadores de la glucoquinasa o las sirtuinas, entre otros⁽⁴³⁷⁻⁴⁴⁰⁾.

1.5.2. Insulinoterapia

La necesidad de insulinoterapia en la diabetes tipo 2 se debe al hecho de que los pacientes, en etapas más avanzadas de la enfermedad, presentan una disminución de las reservas de insulina debido a la glucotoxicidad, comprometiendo el control glucémico. En esta etapa, tanto los antidiabéticos orales, como la terapia no farmacológica ya no son muy eficaces en el tratamiento de la diabetes. Esta toxicidad de la glucosa puede ser causada por la progresión de la hiperglucemia no controlada, lo que puede ocurrir en pacientes no diagnosticados o que no cumplen con la terapia. Otras condiciones, como la infección o la cirugía (situaciones clínicas de estrés) también pueden desencadenar un aumento abrupto de resistencia a la insulina⁽¹⁰⁴⁾.

Ventajas del uso de la insulina en pacientes diabéticos tipo 2 se han observado principalmente en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una menor tasa de mortalidad en la UCI (43%) y hospitalización (34%) en comparación con el grupo control, y en pacientes con infarto agudo de miocardio, mejorando la tasa de mortalidad a largo plazo (33% vs 44%, terapia con insulina y el tratamiento estándar, respectivamente, en un seguimiento de 3.4 años)^(441, 442).

En cuanto a las desventajas, se puede hacer referencia al aumento de peso y la aparición de hipoglucemia, siendo la gestión del primero, una tarea complicada para los pacientes, ya que ellos necesitan aprender a lidiar con esta situación. Algunos estudios indican un posible aumento de las complicaciones ateroscleróticas, pero estos datos no permiten conclusiones definitivas, habiendo la necesidad de estudios con mayor seguimiento^(443, 444).

El tratamiento con insulina se ve obstaculizado por algunas barreras, tanto para los médicos como para los pacientes. Para estos últimos, la mayor barrera es el miedo de las inyecciones, volviendo el cumplimiento del tratamiento más difícil. Para los médicos, hay muchos obstáculos identificados, incluyendo el hecho de que este tratamiento requiere de una educación del paciente más compleja, una vigilancia de los niveles de glucemia con más frecuencia, un mayor riesgo de hipoglucemia y la adherencia al tratamiento es menor debido a todos estos factores, con el riesgo de rechazo de la terapia para los pacientes^(445, 446).

Aunque todavía no hay consenso sobre las situaciones clínicas en las que la insulina sea el tratamiento más adecuado para la diabetes tipo 2, el uso de la insulinoterapia está indicado en las siguientes situaciones^(292, 447):

- *Hiperglucemia severa*, con niveles de glucosa pre-prandial por encima de 250mg/dL o niveles postprandial constantes por encima de 300 mg/dL, con la HbA_{1c} de alrededor del 10%, con o sin cetonemia o cetonuria. Estas situaciones se pueden observar en los diabéticos recién diagnosticados, pero sobre todo en pacientes con diabetes crónica, en los que la hiperglucemia severa ocurre debido al bajo control de la glucemia, en situaciones de estrés clínico (infecciones, cirugías, infarto agudo de miocardio), o en situaciones de baja adherencia a la terapia, especialmente en pacientes con analfabetismo o con un poder económico bajo;
- *Impedimento para lograr el control de la glucemia solamente con antidiabéticos orales y con los cambios en el estilo de vida*, que ocurre principalmente en pacientes con la enfermedad diagnosticada hace un largo período de tiempo, existiendo una disminución progresiva de la capacidad secretora de las células β del páncreas, lo que conduce a la ineficacia de los tratamientos orales, ya que muchos actúan a través de la estimulación de la secreción de insulina. En cualquier caso, siempre se debe tratar de entender que todas las formas de terapia oral se han abordado, si las dosis son o no más eficaces para el paciente en cuestión, y medir los niveles de insulina endógena, a través de la prueba del péptido C (concentraciones > 0,6 ng/dL);
- *Condiciones crónicas de comorbilidad*, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o hepática, donde la terapia oral es a menudo contraindicada.

Algunas evidencias sugieren que un tratamiento agresivo para reducir los niveles de glucosa, en particular con insulinoterapia en pacientes recién diagnosticados, puede resultar en remisiones sostenidas, es decir, glucemia normal, sin necesidad de otro tratamiento antidiabético⁽⁴⁴⁸⁾.

En un principio, los preparados de insulina eran formas purificadas de insulina de origen animal (vaca o cerdo). Como resultado de la tecnología recombinante, fue posible sintetizar insulina humana, menos inmunogénica y más hidrofílica, en comparación con la insulina animal. Hay actualmente, además de la insulina humana sintética regular, otras moléculas de insulina modificada, que presentan tiempos de acción y de vida media diferentes. La molécula de insulina se compone de dos cadenas, una cadena α , compuesta de 21 aminoácidos, y una cadena β , compuesta de 30 aminoácidos, unidas por 2 puentes disulfuro (Figura 10)⁽⁴⁴⁹⁾.

La *insulina humana de síntesis regular*, es la más cercana a la insulina natural secretada por el organismo. Cuando se inyecta por vía intravenosa (IV) actúa en pocos minutos, cuando se administra por vía subcutánea (SC), debe degradarse a su forma monomérica para ser absorbida, entrando en el torrente sanguíneo aproximadamente 30-60 minutos después de la administración⁽⁴⁴⁹⁾. Las insulinas *Lispro* y *Aspart* son similares a la insulina humana regular, creadas a partir de la sustitución de aminoácidos de la cadena β (Figura 10). Son formulaciones de absorción rápida y corta duración de acción, resultante de su capacidad de disociarse más rápidamente en sus formas monoméricas para que sean absorbidas⁽⁴⁴⁹⁾.

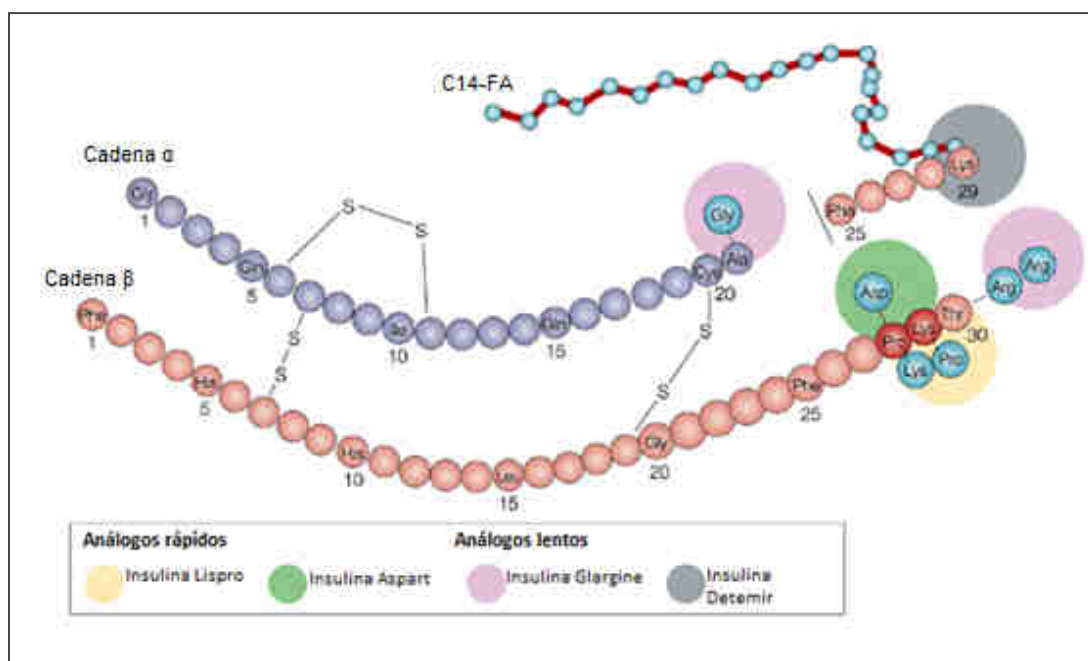


Figura 10 – Esquema de las insulinas Humana, Lispro y Aspart. [Adaptado de ⁽⁴⁵⁰⁾].

Después de la síntesis de la insulina humana, se descubrió que la combinación de proteínas como la protamina del pescado, o metales pesados como el zinc, podría prolongar la acción de la insulina. Estos hallazgos llevaron al desarrollo de la suspensión de insulina conocida como *NPH* (*Neutral Protamine Hagedorn*), y de insulina-zinc. Estas insulinas tienen inicios, picos y duraciones de acción diferentes de insulinas regulares, lispro o aspart. El hecho de que la NPH tiene una duración de acción corta y un pico de acción un poco imprevisible llevó al desarrollo de nuevas formulaciones de larga duración de acción^(449, 451). Luego surgió la insulina *Glargina*, que tiene una absorción gradual, con una duración prolongada de la acción y no presenta pico de acción, promoviendo los niveles de insulina, en el cuerpo, casi constantes durante todo el día (Tabla IX)^(449, 451, 452). Esta insulina permite hacer un menor número de administraciones inyectadas diarias (una inyección diaria), con la posibilidad de refuerzos de insulina de acción rápida antes de las comidas, o de otros regímenes. Esta disminución de las administraciones de insulina durante todo el día lleva a un aumento de la adherencia al tratamiento y menos molestias para el paciente⁽⁴⁵³⁾.

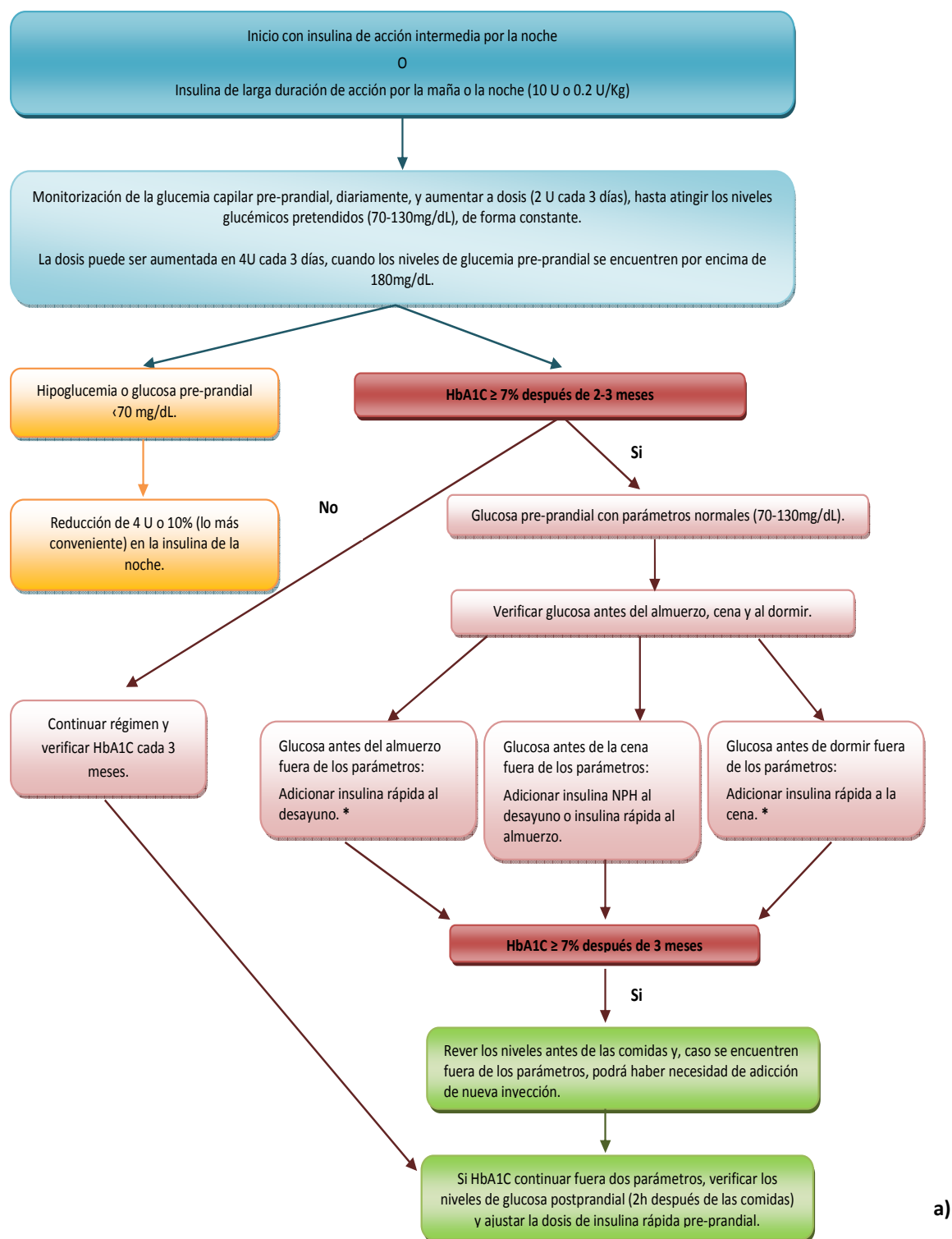
Tabla IX – Farmacocinética de las diferentes formulaciones de insulina^(449, 451, 452).

Clasificación	Formulación da insulina	Inicio de acción (minutos)	Pico de acción (horas)	Duración de acción (horas)
Acción Rápida/Regular	Lispro	5 – 15	1 – 2	4 – 6
	Aspart	5 – 15	1 – 2	4 – 6
	Regular	30 – 60	2 – 4	6 – 10
Acción intermedia	NPH	60-120	4 – 8	10 – 16
Acción larga	Glargina	60-120	Plano*	17 – 24

* No presenta pico de acción aparentemente detectable.

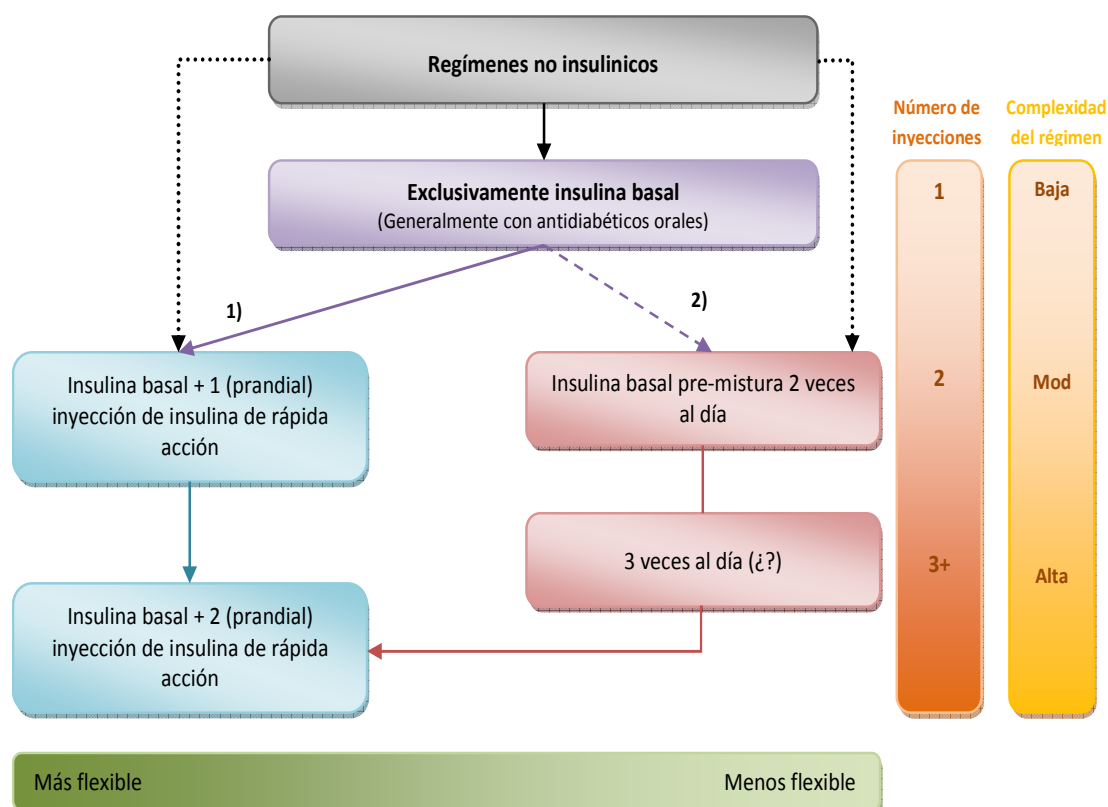
También hay en el mercado, preparados de insulina que integran, en diferentes partes, insulina de acción rápida e insulina de acción intermedia (NPH). Estos promueven la posibilidad de regímenes de tratamiento diferentes en un intento de una mejor adherencia al tratamiento, al disminuir el número de administraciones diarias de insulina^(309, 453). Los regímenes se presentan en figura 11a) y 11b). La figura describe los

dos abordajes en la insulinoterapia, descritos en los consensos entre la AAD y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes* – EASD) de 2009 y 2012. La principal diferencia es que las estrategias más actuales (2012) son más flexibles a nivel de los regímenes insulinoterapéuticos^(292, 454). Teniendo en cuenta las necesidades individuales de los pacientes, y considerando la farmacocinética de las diferentes insulinas podremos optar por los más variados regímenes insulino-terapéuticos: régimen con 2 administraciones diarias de insulina pre-mezclada, régimen con 3 administraciones diarias (correspondiente a las comidas) de insulina rápida con o sin una administración de insulina NPH o lenta (determir o glargina) al dormir, entre otros^(452, 455, 456).



*Insulinas bifásicas no son recomendadas durante el ajuste de las dosis; aunque, puedan ser utilizadas convenientemente, antes del desayuno e/o cena, se la proporción insulina rápida/insulina intermedia fueren similares a las proporciones existentes en el mercado.

Figura 11 – Regímenes terapéuticos con insulina en la diabetes *mellitus* tipo 2. **a)** Inicio y ajuste de los regímenes terapéuticos con insulina (2009)⁽²⁹²⁾. **b)** Estrategias secuenciales de insulina (2012)⁽⁴⁵⁴⁾.



b)

La dosis de insulina basal administrada aisladamente es, normalmente, de 0.1-0.2U/Kg de peso corporal, dependiendo del grado de hiperglucemia, y se puede adicionar uno o dos fármacos no insulínicos. En pacientes con valores de hemoglobina glicosilada elevada (HbA_{1c} >9.0%) se puede administrar insulina pre-mistura dos veces al día, o un régimen más avanzado de insulina basal + insulina prandial (flechas punteadas negras).

1) Cuando la insulina basal se encuentra titulada a un nivel aceptable de glucemia en ayunas pero la HbA_{1c} permanece por encima del valor, se puede ponderar la evolución para un insulina basal + insulina prandial (de una a tres inyecciones de insulina rápida). **2)** Se podrá también considerar una alternativa de progresión menos estudiada: el paso de insulina basal para insulina pre-mistura dos o, posteriormente, tres veces al día, de acuerdo con las características específicas del paciente. Si fracasar, de deberá alterar para insulina basal + insulina prandial.

La figura describe el número de inyecciones necesarias en cada fase, bien como la complejidad relativa y la flexibilidad del tratamiento. Una vez iniciada una estrategia, la titulación de insulina es muy importante, con ajustes posológicos basados en los niveles de glucemia del paciente.

Figura 11(cont.) – Regímenes terapéuticos con insulina en la diabetes *mellitus* tipo 2. **a)** Inicio y ajuste de los regímenes terapéuticos con insulina (2009)⁽²⁹²⁾. **b)** Estrategias secuenciales de insulina (2012)⁽⁴⁵⁴⁾.

También es posible la terapia con insulina concomitante con los antidiabéticos orales. Este régimen puede ser considerado en pacientes con fracaso terapéutico por vía oral, donde el control de la glucemia no es el más adecuado (Figura 11b). La adición de insulina a la terapia oral, parece reducir la HbA_{1c} en alrededor de 0,5-1%, y no muestra un efecto sinérgico muy marcado, excepto en la terapéutica concomitante con sulfonilureas. De todos modos se deben siempre considerar las características individuales de los pacientes para minimizar la aparición de hipoglucemias^(292, 454).

1.5.3. Recomendaciones generales para la gestión de la hiperglucemia en la diabetes *mellitus* tipo 2

La gestión de la glucemia en la diabetes *mellitus* tipo 2 es cada vez más compleja y, hasta cierto punto, controvertida. Actualmente está disponible una amplia gama de agentes farmacológicos, lo que lleva a más preocupaciones sobre sus posibles reacciones adversas, interacciones, y nuevas incertidumbres con respecto a los beneficios del control intensivo de la glucemia sobre las complicaciones macrovasculares. Las recomendaciones deben ser consideradas en el contexto de las necesidades, también de las limitaciones (edad del paciente, tiempo de duración de la enfermedad o presencia de comorbilidades, por ejemplo) y de las preferencias de cada paciente. La individualización del tratamiento es la piedra angular del éxito de la gestión de la hiperglucemia en la diabetes *mellitus* tipo 2. Así, todo el proceso terapéutico se debe centrar en el paciente y, en última instancia, es el paciente el que toma las decisiones finales con respecto a su estilo de vida y, en cierta medida, a las intervenciones farmacéuticas que utiliza. El proceso de atención se deberá centrar en el contexto de la vida real del paciente⁽⁴⁵⁷⁻⁴⁶⁴⁾. La individualización del tratamiento y de los objetivos terapéuticos es relativamente importante en los pacientes mayores, por todas las condicionantes que este grupo de pacientes presenta, como el riesgo de hipoglucemia, el riesgo de caída, la existencia de depresión o la polimedicación⁽⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁷⁾.

Por estos motivos, las recomendaciones actuales descritas en el consenso entre la AAD y la EASD, de 2012, son menos descriptivas y algorítmicas que las recomendaciones anteriores al 2009. La gestión de la hiperglucemia es más flexible, más adaptada al paciente y a sus características individuales. Así los objetivos glucémicos son más flexibles en las recomendaciones actuales, ya que varios estudios sugieren que no todos los pacientes se benefician de una gestión muy agresiva de la diabetes^(292, 454).

El objetivo del control glucémico es evitar síntomas de hiperglucemia, evitar inestabilidad glucémica a largo plazo y prevenir/retrasar el desarrollo de las complicaciones de la diabetes sin afectar la calidad de vida del paciente. Las recomendaciones generales sobre la terapéutica de la diabetes, indican que, las intervenciones no farmacológicas (estilo de vida: actividad física y alimentación), deben de ser el primer enfoque en la gestión de la patología. Además, todos los

pacientes deben también recibir educación sobre la diabetes (individual o en grupo, de preferencia, utilizando un plan estructurado), con un enfoque específico en las intervenciones dietéticas y de la importancia de aumentar la actividad física. Las recomendaciones sobre la alimentación deben de ser individualizadas, ajustando las recomendaciones al estilo de vida del paciente. También la actividad física se debe personalizar, considerando las limitaciones del paciente. Al menos, se recomienda la práctica de por lo menos 150 minutos de actividad física aeróbica, de resistencia y flexibilidad, por semana. En pacientes mayores o con movilidad reducida, cualquier aumento en el nivel de actividad aeróbica es aceptable⁽⁴⁵⁴⁾.

Con relación a la terapéutica farmacológica, ésta debe iniciarse con metformina (excepto cuando hay contraindicaciones específicas), a bajas dosis, titulando gradualmente la dosis, en base a minimizar los efectos gastrointestinales. En el caso de que transcurridos 3 meses, no se alcance el valor de HbA_{1c} deseado, se debe ponderar su asociación con otro grupo farmacológico de antidiabéticos (por ejemplo, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la DDP-4, entre otros), siendo que esta elección debe ser adecuada a las características individuales del paciente y fundamentada también en las características del fármaco. El objetivo de la asociación es mejorar el control glucémico, minimizando las reacciones adversas que puedan ocurrir. En la figura 12 son descritas las recomendaciones de la terapéutica antihiperglucémica en la diabetes *mellitus* tipo 2. También existen otras opciones terapéuticas que no se encuentran descritas en la figura 12, aunque puedan ser utilizadas siempre que las características del fármaco y del paciente lo permitan. Sin embargo, estas opciones terapéuticas presentan una eficacia terapéutica reducida y/o reacciones adversas limitantes, razón por la que no están descritas⁽⁴⁵⁴⁾. También las recomendaciones de la Sociedad Portuguesa de Diabetología (SPD) (2013) y de la AAD (2014) son muy similares^(244, 246).

<div><div>Monoterapia farmacológica inicial</div><div>Eficacia (↓HbA_{1c})</div><div>Hipoglucemia</div><div>Peso</div><div>Reacciones adversas</div><div>Costo</div></div> <div>Asociación de dos fármacos ^a</div> <div>Eficacia (↓HbA_{1c})</div> <div>Hipoglucemia</div> <div>Peso</div> <div>Reacciones adversas</div> <div>Costo</div> <div>Asociación de tres fármacos</div> <div>Estrategias de insulinoterapia más complejas</div>	Alimentación saludable, control del peso corporal, aumento de la actividad física				
	Metformina				
	Elevada				
	Bajo riesgo				
	Neutro/perdida				
	Gastrointestinales (GI) / acidosis láctica				
	Bajo				
	Caso sea necesario atngir el valor de HbA _{1c} individualizado pasados 3 meses, proseguir para la asociación de dos fármacos (el orden no denota cualquier preferencia específica)				
	Metformina	Metformina	Metformina	Metformina	Metformina
	+	+	+	+	+
	Sulfonilurea ^b	Glitazona	Inhibidor de la DPP-4	Agonistas GLP-1	Insulina (generalmente basal)
	Elevada	Elevada	Intermedia	Elevada	Muy elevada
	Riesgo moderado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo elevado
	Gano	Gano	Neutro	Perdida	Gano
	Hipoglucemia ^c	Edema, IC, FO ^c	Raros ^c	GI ^c	Hipoglucemia ^c
	Bajo	Variable	Elevado	Elevado	Variable
	Caso sea necesario atngir el valor de HbA _{1c} individualizado pasados 3 meses, proseguir para la asociación de dos fármacos (el orden no denota cualquier preferencia específica)				
	Metformina	Metformina	Metformina	Metformina	Metformina
	+	+	+	+	+
	Sulfonilurea ^b	Glitazona	Inhibidor de la DPP-4	Agonistas GLP-1	Insulina (generalmente basal)
	+	+	+	+	+
	Glitazona	Sulfonilurea ^b	Sulfonilurea ^b	Sulfonilurea ^b	Glitazona
	o Inhibidor de la DPP-4	o Inhibidor de la DPP-4	o Glitazona	o Glitazona	o Inhibidor de la DPP-4
	o Agonistas GLP-1	o Agonistas GLP-1	o Insulina ^d	o Insulina ^d	o Agonistas GLP-1
	o Insulina ^d	o Insulina ^d			
	Caso la asociación terapéutica que incluí insulina basal no permita atngir el valor de HbA _{1c} individualizado pasados 3-6 meses, proseguir para una estrategia de insulina más compleja.				
	Insulina ^e (dosis múltiples diarios)				

Leyenda: FO – fracturas óseas; GI – gastrointestinales; IC – insuficiencia cardíaca. **a)** Ponderar ele inicio en esta fase para pacientes con HbA_{1c} muy elevada (>9.0%). **b)** Ponderar la utilización de secretagogos de rápida acción, no-sulfonilureas, en pacientes con horarios irregulares de comida o que desarrollan hipoglucemia postprandial tardía con sulfonilureas. **c)** Ver tabla VIII para más reacciones adversas y riesgos. **d)** Generalmente insulina basal (NPH, glargina o detemir) en asociación con fármacos no-insulínicos. **e)** Ciertos fármacos no-insulínicos se podrán continuar con insulina. Ponderar inicio en esta fase caso el paciente presente hiperglucemia grave (>300-350mg/dL; HbA_{1c} >10.0-12.0%), con o sin características catabólicas (pérdida de peso, cetosis, entre otros). La fecha puteada indica una opción de progresión más rápida, de una asociación de hasta 2 fármacos para dosis múltiples de insulina diaria, en pacientes con hiperglucemia grave (por ejemplo una HbA_{1c} >10.0-12.0%).

Figura 12 – Terapéutica anti-hiperglucémica en la diabetes mellitus tipo 2: recomendaciones generales⁽⁴⁵⁴⁾.

Complejidad de la farmacoterapia

Existe una gran variedad de definiciones para la complejidad terapéutica. En algunos casos solo la definen por el número de medicamentos o por el número de dosis al día, pero se acepta que la complejidad de la farmacoterapia consiste en múltiples características del régimen prescrito: número de medicamentos diferentes (polifarmacia), número de dosis al día, número de unidades por dosis, número total de dosis, acciones requeridas en el manejo de la medicación (por ejemplo, dividir el comprimido) y las relaciones de la dosis con las comidas (por ejemplo, administrar en ayunas). Esta variedad de definiciones e interpretaciones lleva a la necesidad de uniformar la medida de la complejidad, lo que dificulta la comparación y generalización de los resultados⁽⁴⁶⁸⁻⁴⁷¹⁾. Una vez que esto es un factor relacionado con la no adherencia a los tratamientos, deberá considerarse su evaluación en pacientes polimedicados.

Los regímenes terapéuticos complejos son incómodos para el paciente y para los médicos debido a los problemas de no adherencia, al fallo terapéutico o a las reacciones adversas a medicamentos que ocurren, representando una carga significativamente elevada en la calidad de vida de los pacientes⁽⁴⁷²⁻⁴⁷⁵⁾. Además, los regímenes terapéuticos complejos, contribuyen a un elevado coste, estimados de 20 a 70 billones de dólares por año, debido a la morbi-mortalidad relacionada con la terapéutica⁽⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁸⁾.

Los pacientes mayores presentan un riesgo mayor de problemas relacionados con la terapéutica, debido a la existencia de enfermedades crónicas, de múltiples prescriptores y de la utilización de un elevado número de medicamentos, lo que puede comprometer su estado de salud, su estado funcional y la calidad de vida⁽⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹⁾.

La polifarmacia puede propiciar el aumento de la utilización de medicamentos inadecuados, induciendo a la subutilización de medicamentos esenciales para el adecuado control de condiciones prevalentes en los ancianos. Además, la polifarmacia parece ser una barrera para la adherencia a los tratamientos, ya que hace más complejos los esquemas terapéuticos y posibilita la aparición de interacciones medicamentosas y de reacciones adversas^(482, 483). Más de 50% de los ancianos con

regímenes terapéuticos rutinarios, no lo cumplen adecuadamente. Eso se debe a diferentes factores como, el déficit cognitivo, la disminución de la comprensión de las instrucciones, fallos en la comunicación, aumento de las limitaciones físicas, o bien la complejidad del régimen terapéutico^(469, 484). Los medicamentos son frecuentemente utilizados en ancianos para mejorar la calidad de vida, aumentar la esperanza de vida y curar/atenuar la enfermedad. Sin embargo, es evidente que muchas veces ellos no toman los medicamentos prescritos, llevando a consecuencias clínicas y económicas indeseables. Además, los ancianos sufren de múltiples comorbilidades, y así, utilizan más medicamentos, la no adherencia a los tratamientos podrá tener efectos drásticos en su salud⁽⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁸⁾.

La diabetes es una enfermedad progresiva. A lo largo del tiempo de progresión, van surgiendo complicaciones crónicas como la enfermedad cardiovascular, la nefropatía, la dislipidémias, la retino o neuropatía diabética. En el diagnóstico, muchos pacientes presentan ya señales de complicaciones⁽⁴⁸⁹⁾. Todas estas complicaciones requieren terapéutica farmacológica para su tratamiento/control, como los IECA o ARA II para el tratamiento de la ECV y nefropatía, las estatinas para el tratamiento de la dislipemia, el ácido acetilsalicílico cuando hay riesgo cardiovascular aumentado, entre otros⁽⁴⁹⁰⁾.

En las últimas dos décadas, los ensayos clínicos mostraran evidentes ventajas de la integración de múltiples componentes en los cuidados preventivos para pacientes con diabetes tipo 2. En 1998, el UKPDS ha publicado sus conclusiones sobre los beneficios del control intensivo de la glucemia y de la presión arterial^(254, 288, 290, 491). En el mismo período, los ensayos para evaluar los efectos de la reducción del colesterol con terapia anti-dislipidémica han demostrado grandes beneficios cardiovasculares en pacientes diabéticos^(236, 492). Más recientemente, otro ensayo demostró los beneficios de los cuidados más exhaustivos en la diabetes⁽⁴⁹³⁾. Con la publicación de estos estudios, los cuidados más exhaustivos y multi-componentes de la diabetes han incluido, el control de la presión arterial, del colesterol, la utilización profiláctica del ácido acetilsalicílico, modificaciones en la dieta, práctica de ejercicio físico regular, control intensivo de la glucemia y cuidados con los pies. A lo largo del tiempo, la noción de que el tratamiento normalizado de la diabetes debería incluir varios componentes en los cuidados más allá del control glucémico, ha sido fortalecida⁽⁴⁹⁰⁾.

Todo este control más intensivo, con objetivos cada vez más restrictivos, se derivó a una mayor utilización de medicamentos. La complejidad del cuidado rutinario de la diabetes tiene implicaciones importantes para la seguridad y calidad de vida de los pacientes. Las nuevas directrices de cuidados con la diabetes y con el paciente diabético mayor, han expresado su preocupación específica en relación a la presencia de más de 4 medicamentos en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones, lo que puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, el riesgo de caída y otras reacciones adversas^(490, 494-497). Un estudio de la complejidad de la terapéutica entre 1995 y 2003, sugiere que en este período de tiempo, el tratamiento para la diabetes se ha vuelto más complejo. La mayor variación ocurrió en el número de pacientes que recibieron cuidados multi-componentes: pacientes que reciben medicamentos para la reducción del colesterol y de la presión arterial, así como los que hicieron tests de colesterol y microalbuminuria⁽⁴⁹⁸⁾.

Otra preocupación fundamental que se deriva de la complejidad de la terapéutica en pacientes con diabetes es la seguridad del medicamento. Una vez que los pacientes diabéticos toman muchos medicamentos para sus comorbilidades y, posiblemente, para condiciones agudas, simultáneamente, existe un riesgo significativo de interacciones en pacientes diabéticos ancianos⁽⁴⁹⁹⁾. Además, los pacientes toman cada vez más medicamentos fitoterápicos, cuya seguridad y efectividad podría ser dudosa. Añadiendo a esto, que estos medicamentos son, a menudo, administrados sin el conocimiento del médico⁽⁵⁰⁰⁻⁵⁰²⁾.

La mayoría de los estudios de cuidados para la diabetes, aportan la descripción de los beneficios alcanzados y la proporción de pacientes que reciben cuidados específicos, pero algunos no describen la complejidad de los regímenes terapéuticos necesarios para alcanzar los objetivos^(503, 504). En realidad, pocos estudios hasta hoy analizan la complejidad del régimen terapéutico, sin embargo, algunos han demostrado que el tratamiento de la diabetes viene haciéndose cada vez más complejo, aunque muchas cuestiones permanezcan por responder^(498, 505-507).

Pollack y sus colegas, hicieron una evaluación retrospectiva (2000-2007) de la relación entre la complejidad terapéutica, la adherencia y el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 tratados solamente con antidiabéticos orales (ADO). Los resultados

demonstraron que la complejidad del régimen terapéutico presenta efectos negativos tanto en la adherencia a los tratamientos, como en el control glucémico de los pacientes. La probabilidad de adherencia fue de 58%, 51% y 43% para complejidades terapéuticas baja, media y alta, respectivamente. Pacientes con baja complejidad del régimen, presentaban mejores resultados del control glucémico ($HbA_{1c} < 7\%$) tanto al inicio como durante el tiempo del estudio⁽⁵⁰⁸⁾.

La complejidad terapéutica parece ser un factor relacionado con la no adherencia. Sin embargo, la no adherencia, no parece estar relacionada con el número de medicamentos prescritos^(509, 510), pero sí con el número de administraciones diarias de los medicamentos⁽⁵¹¹⁻⁵¹⁴⁾.

Algunos estudios relacionan la posología, componente de la complejidad del régimen terapéutico, como una causa de no adherencia⁽⁵¹⁵⁾. Hay autores que sugieren la reducción de la complejidad terapéutica, por reducción del número de dosis administradas diariamente, como forma de mejorar la adherencia^(516, 517). Un estudio, ha demostrado que, la adherencia fue significativamente mayor entre los pacientes que tomaban los medicamentos solo una vez al día, comparativamente con aquellos que lo hacían tres o más veces por día. Sin embargo, no se ha encontrado ninguna relación entre administraciones de una y dos veces al día, ni entre dos y tres veces al día. Se puede concluir que, regímenes terapéuticos con menor número de administraciones diarias conducen a una mayor adherencia al tratamiento⁽⁵¹³⁾. De la misma forma, otro autor ha confirmado que las reducciones de las tomas diarias estaban relacionadas con mejor adherencia, y que, pacientes con diagnóstico de múltiples patologías crónicas o con limitaciones cognitivas o físicas, se beneficiarían enormemente de regímenes terapéuticos simples (una toma diaria)⁽⁵¹⁸⁾. También Guillausseau, en su trabajo, demostró que factores como el número de comprimidos por dosis y la polifarmacia, son factores modificables en la adherencia a los tratamientos, pero no parecen ser de importancia significativa para ésta. También, la frecuencia de administración es un factor modificable e importante, afectando a la adherencia. Él propone que, una de las estrategias para la optimización de la adherencia sea la utilización de ADO con formulaciones de una vez al día, en el tratamiento de la diabetes⁽⁵¹⁹⁾.

Recientemente, fue publicado un artículo que discute los beneficios de las dosis fijas de medicamentos combinados, manipulados, de forma a mejorar la adherencia por reducción del número de administraciones diarias⁽⁵²⁰⁾. La idea de combinar en un solo comprimido varias drogas (*polypill*), empezó al inicio del siglo XXI, con Wald and Law, que propusieron administrar el *polypill* en individuos mayores de 55 años, independientemente de los eventos cardiovasculares previos, con el objetivo de reducir simultáneamente cuatro factores de riesgo cardiovascular (c-LDL, presión arterial, homocisteína sérica y función plaquetaria). Los resultados, estimaron una disminución del 88% de la enfermedad cardiovascular isquémica y un 80% en el accidente vascular cerebral (AVC), en pacientes mayores de 55 años⁽⁵²¹⁾. Más recientemente fue evaluada la eficacia y seguridad del *polycap* (un comprimido que incluía: 12.5mg de tiazida, 50mg de atenolol, 5mg de ramipril, 20mg de sinvastatina y 100mg de aspirina), de toma diaria, en un ensayo doble-ciego de 2053 individuos sin enfermedad cardiovascular. Los resultados indicaron que el *polycap* podría ser administrado con una buena tolerabilidad para la reducción de múltiples factores de riesgo, así como del riesgo cardiovascular, con valores de reducción de la enfermedad cardiovascular del 62% y del AVC de 48%⁽⁵²²⁾. Tampoco debemos olvidar que, el abordaje deberá ser centrado en el paciente, en base a mejorar su conocimiento y comportamiento en relación al tratamiento^(523, 524). No obstante, son necesarios aún, más estudios dirigidos a los pacientes con diabetes.

Parece que la complejidad podrá tener un gran impacto en la gestión de la terapia, más que en la adherencia al régimen prescrito. Factores como vivir solo, administración de medicamentos prescritos por varios médicos, satisfacción del paciente, conocimiento y entendimiento del régimen o síntomas de pre-demencia, parecen ser más determinantes en la adherencia que la complejidad del régimen⁽⁵²⁵⁻⁵²⁸⁾.

En la diabetes, los investigadores buscan determinar que esquema posológico produce mejor adherencia a los tratamientos y mejor control metabólico. Un estudio de adherencia a la administración de insulina relató que la frecuencia de las dosis, influía en la adherencia. La tasa de adherencia para los pacientes que toman una dosis al día fue mayor (79%) que la tasa de pacientes que lo hacían tres veces al día (38%). El tipo

predominante de falta de adherencia fue, en todos los grupos, la omisión de dosis. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes utilizaba más dosis que las prescritas. El consumo excesivo es un error frecuente de los pacientes diabéticos con el esquema terapéutico de una administración diaria. Así, la reducción de la frecuencia podría disminuir el incumplimiento, pero aumentaría el riesgo de consumo excesivo. La reducción de la frecuencia no se traduce automáticamente en un mejor esquema terapéutico, hay otros factores que necesitan ser tenidos en consideración⁽⁵²⁹⁾. En 2002, Donnan et al, en un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar la adherencia a la terapéutica hipoglucemiante oral en pacientes con diabetes tipo 2, concluyeron que la complejidad del régimen terapéutico, incluyendo posologías más frecuentes, estaba relacionada con la no adherencia. Confirmando que, la baja adherencia, sería un obstáculo importante para el beneficio de los regímenes complejos en el tratamiento de la diabetes tipo 2⁽⁵³⁰⁾. En el mismo año, otro autor evaluó la adherencia a los tratamientos por comparación de una administración diaria con dos administraciones al día de glipizida. Aunque la adherencia no fue muy elevada, ésta fue mayor en el grupo de una administración diaria (60.5%) frente al grupo de administración de dos tomas al día (52%). Como el grupo de una administración por día, demostró mayor adherencia, a pesar de la necesidad de más comprimidos, se concluyó que, la frecuencia de la administración ejerce mayor impacto en la adherencia que el número de comprimidos⁽⁵³¹⁾. Resultados semejantes fueron obtenidos en 2005, por Kardas, pero utilizando glibenclamida (dos veces al día) versus gliclazida de liberación modificada (una vez al día)⁽⁵³²⁾. En 2003, se realizó una intervención para mejorar la adherencia a los tratamientos en pacientes diabéticos a través de la intervención farmacéutica, incluyendo la revisión de la adecuación del régimen terapéutico prescrito, de la identificación de barreras y actitudes relativas a los medicamentos. Como promedio, los pacientes administraban 4.1 (± 1.9) medicamentos relacionados con la diabetes y la adherencia a los tratamientos mostró ser elevada (6.7 ± 1.1 días en 7 días). También, fueron encontradas confusiones sobre la posología (tiempo e frecuencia), clasificadas como predictor de no adherencia, lo que muestra que la no adherencia se encuentra también relacionada con la incomprensión del régimen terapéutico⁽⁵¹⁰⁾.

Adherencia a la farmacoterapia

La no adherencia a los tratamientos es un problema común en la práctica clínica, especialmente en pacientes asintomáticos con enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y la hipercolesterolemia. Ésta está relacionada con el desarrollo de complicaciones, la progresión de la enfermedad, el aumento de hospitalizaciones, la discapacidad prematura, la muerte, y también con una carga económica mayor⁽⁵³³⁾.

La no adherencia a la terapia, es el resultado de una compleja interacción entre el entorno social del paciente, el propio paciente, y el personal sanitario⁽⁵³⁴⁾. Además de los factores mencionados, también el número de fármacos administrados parece influir en el cumplimiento, es decir, cuanto mayor sea el número de medicamentos, menor es el cumplimiento del paciente^(535, 536). En general, la adherencia a la terapia no se mide en la práctica clínica, pero se demuestra que esta práctica, así como la mayor información sobre los esquemas terapéuticos y la educación del paciente en términos de su farmacoterapia, tienen muchas ventajas para el paciente^(537, 538).

Al largo de los años, varias fueron las designaciones para describir las desviaciones en las terapéuticas prescritas, no existiendo una uniformidad en el concepto. Teniendo en cuenta el interés del tema, se ha reunido un conjunto de instituciones europeas con el objetivo de desarrollar las estrategias necesarias para cambiar efectivamente el comportamiento de los pacientes y de los profesionales de la salud, con el fin de mejorar el cumplimiento del paciente en toda la Europa. Con este objetivo, el grupo ha desarrollado el proyecto ABC (*Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe*)⁽⁵³⁹⁾. En una revisión sistemática de la literatura, miembros del proyecto han identificado más de 10 denominaciones diferentes para describir el comportamiento relativo a la administración de medicamentos. La misma revisión tenía el objetivo de proponer una nueva taxonomía, en la que la adherencia a los medicamentos se conceptualiza, basándonos en la ciencia del comportamiento y en las ciencias farmacéuticas⁽⁵⁴⁰⁾.

La nueva base conceptual para la taxonomía se basa en tres elementos que hacen una clara distinción entre los procesos que describen las acciones, a través de rutinas

establecidas: la adherencia a los medicamentos, la gestión de la adherencia; y de las disciplinas que estudian los procesos: ciencias relacionadas con la adherencia (Figura 13)⁽⁵⁴⁰⁾.

La adherencia a los medicamentos es descrita como el proceso por el que los pacientes administran sus medicamentos, según las indicaciones prescritas. Se compone de⁽⁵⁴⁰⁾:

- **Iniciación:** se produce cuando el paciente toma la primera dosis de una medicación prescrita;
- **Implementación:** el grado en el que la pauta posológica real del paciente corresponde al régimen posológico prescrito, desde el inicio hasta la última dosis;
- **Interrupción:** se produce cuando el paciente deja de tomar la medicación prescrita, por cualquier motivo(s);
- **Persistencia:** la longitud de tiempo entre la iniciación y la última dosis que precede inmediatamente la interrupción.

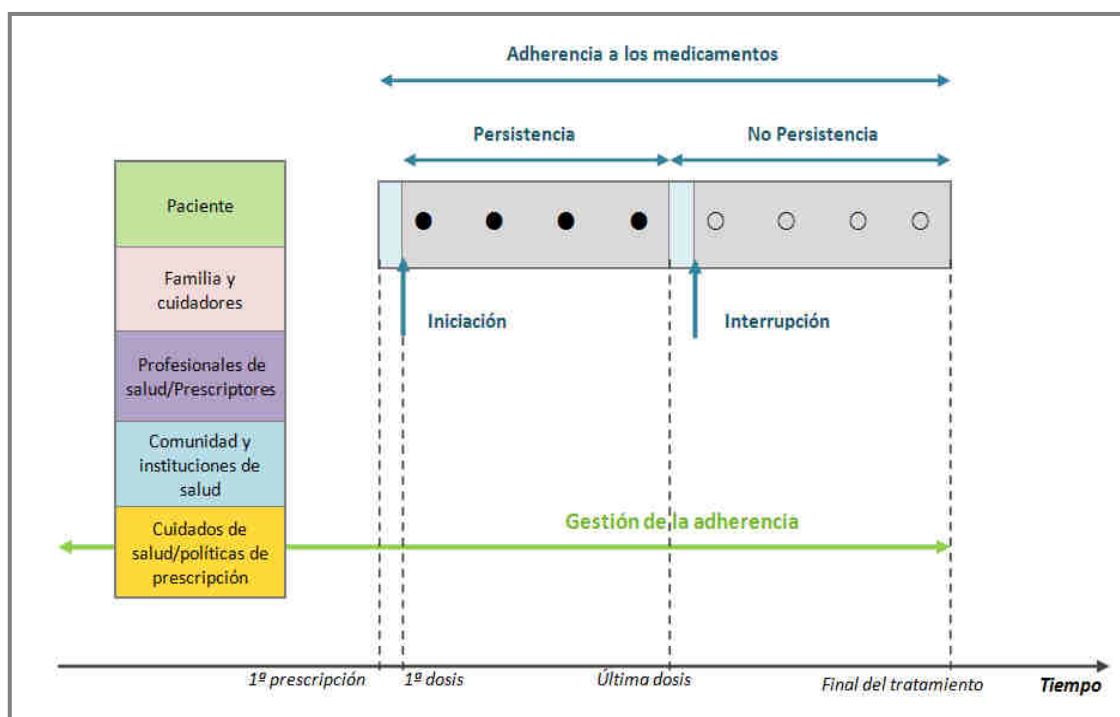


Figura 13 – Proceso de adherencia a los medicamentos (azul) y proceso de gestión de la adherencia (verde).

La no adherencia a los medicamento puede por lo tanto ocurrir en las siguientes situaciones, o combinación de las mismas: falta o retraso en la iniciación del tratamiento prescrito; implementación sub-óptima de la pauta posológica; interrupción temprana del tratamiento prescrito⁽⁵⁴⁰⁾.

La gestión de la adherencia es descrita como el proceso de seguimiento y apoyo a la adherencia a los medicamentos por los sistemas de atención de la salud, profesionales, pacientes y sus redes sociales. El objetivo de la gestión de la adherencia es lograr el mejor uso de los medicamentos prescritos, con el fin de maximizar el potencial de beneficio y minimizar el riesgo de daño⁽⁵⁴⁰⁾.

Las ciencias relacionadas con la adherencia son aquellas disciplinas que buscan la comprensión de las causas o consecuencias de las diferencias entre la utilización de los medicamentos por el paciente y la pauta posológica prescrita⁽⁵⁴⁰⁾.

1.6. Determinantes en la adherencia a la farmacoterapia

Varios son los factores determinantes en la adherencia a los tratamientos ya estudiados. En el proyecto ABC también fue posible clasificar los factores determinantes en la adherencia. En la revisión sistemática de la literatura realizada, fueron encontrados determinantes en la adherencia a largo plazo, pero no se han encontrado determinantes para tratamientos a corto plazo. En su mayoría, los factores individuales correspondían a determinantes en la implementación de la adherencia, y pocos eran los que correspondían a determinantes de persistencia en la adherencia a los medicamentos. Los factores determinantes individuales fueron clasificados en relación al efecto que tenían en la adherencia a los tratamientos en: efecto positivo, efecto negativo y efecto neutro. Los factores que afectan a la adherencia fueron agrupados, de acuerdo con las 5 dimensiones de la adherencia, descritas por la OMS: factores socioeconómicos; factores relacionados con el equipo y el sistema de salud; factores relacionados con la condición; factores relacionados con la terapia y factores relacionados en el paciente⁽⁵⁴¹⁾.

La OMS describe la adherencia como un fenómeno multidimensional, determinado por la interacción de 5 grupos de factores (dimensiones) (Figura 14). Los factores

relacionados con el paciente son sólo un factor determinante, porque la creencia de que los pacientes son los únicos responsables de tomar sus medicamentos (u otros tratamientos) es engañosa. Esta creencia refleja, según la OMS, una falta de comprensión de cómo el proceso de adherencia es dinámico y envuelve otros factores no relacionados directamente con el paciente, que afectan a su comportamiento y a su capacidad de adherirse al tratamiento⁽⁵⁴²⁾.

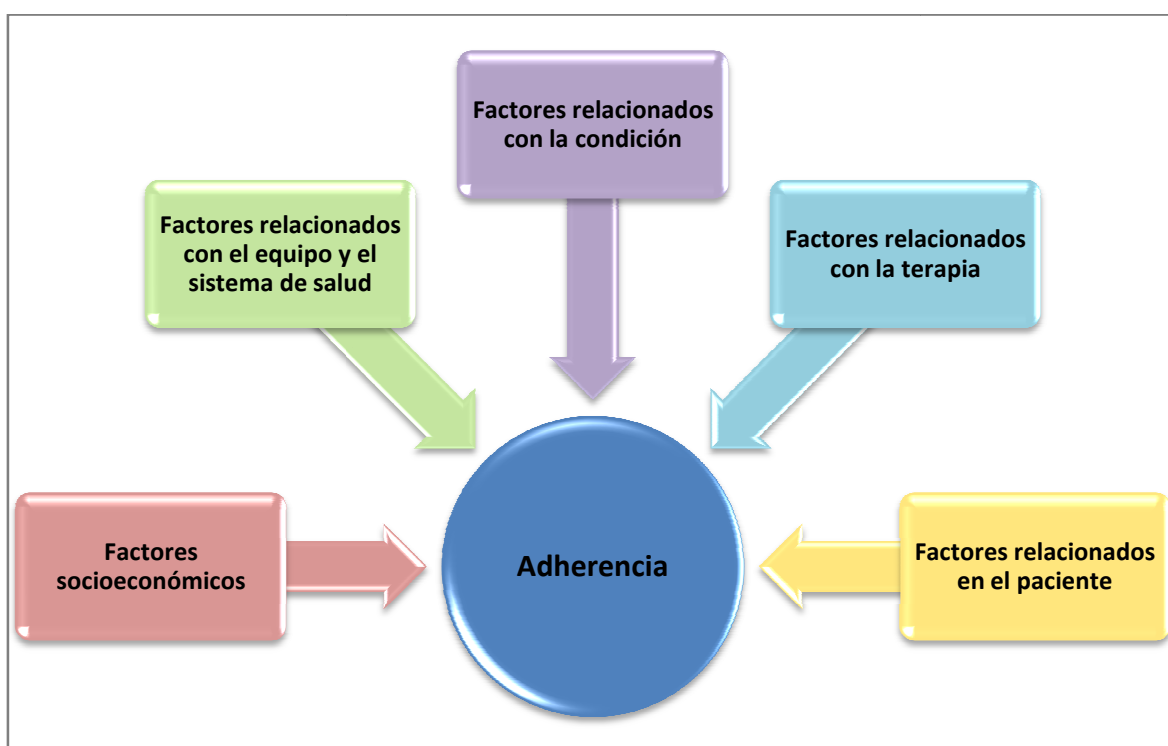


Figura 14 – Factores que afectan la adherencia (dimensiones)⁽⁵⁴²⁾.

Con relación a los *factores socioeconómicos*, aunque no sea consistente que el nivel socioeconómico sea predictor independiente de adherencia, en los países en desarrollo, este factor puede poner al paciente en la posición de tener que elegir prioridades, cuando su nivel socioeconómico es bajo. Ha sido publicado que, factores con efecto significativo en la adherencia: la situación socioeconómica, el nivel de educación, la situación profesional, las redes de apoyo social, el soporte familiar, la distancia del centro de tratamiento, el coste del transporte o de los medicamentos, la cultura o el estigma social de la enfermedad y del tratamiento⁽⁵⁴²⁾. Por ejemplo, al nivel del soporte familiar, el proyecto ABC, describe que la falta de ayuda de la familia tiene

un efecto negativo en la adherencia, y en cambio la existencia de un buen apoyo familiar, beneficia la adherencia. Pero el soporte emocional de la familia no parece presentar efecto algunos en el proceso de adherencia. A nivel familiar, factores como la disfuncionalidad o el conflicto familiar, o el bajo nivel de educación de los padres, presentan un efecto negativo en la adherencia. Por el contrario, el soporte financiero familiar, la funcionalidad (cohesión) familiar, o el elevado nivel de educación de los padres, benefician la adherencia a los tratamientos. Factores como los conocimientos sobre la enfermedad por los miembros de la familia o el número de personas a vivir en casa del paciente, no tienen efecto en la adherencia. Buenas redes de soporte social, la supervisión de la administración de los medicamentos por otras personas o el soporte paciente-paciente en el tratamiento, son beneficiosos para el proceso de adherencia. Por otro lado, los elevados costes de los medicamentos o de los transportes hasta el servicio de salud, la pobreza o el desempleo, son factores negativos en la adherencia. El estatus socioeconómico, el coste de los medicamentos o del tratamiento, o la pobreza, son algunos de los factores determinantes en la persistencia del tratamiento⁽⁵⁴¹⁾.

Con relación a los *factores relacionados con el equipo y el sistema de salud*, tenemos por ejemplo el desarrollo del sistema de salud o del sistema de distribución de medicamentos, la comunicación y relación del paciente con los profesionales de salud, o el seguimiento del paciente y el tipo de intervenciones realizadas⁽⁵⁴²⁾.

El proyecto ABC describe que la calidad del sistema de salud puede influir en la adherencia de forma negativa (baja calidad del sistema) o de forma positiva (elevada calidad del sistema). Igualmente, un buen acceso a los servicios de salud o a la medicación parece tener un efecto positivo de la adherencia a los tratamientos. La lengua del profesional de salud también parece afectar positiva o negativamente sobre la adherencia, ya que, si el paciente no entiende perfectamente al profesional de salud, su adherencia será menor. En relación a los medicamentos, un suministro deficiente de medicamentos puede tener un efecto negativo en la adherencia, asimismo, la información poco clara sobre la administración de los medicamentos o mensajes diferentes sobre los medicamentos por los médicos y farmacéuticos, el número elevados de médicos prescriptores o la visita de varias farmacia para recoger

los medicamentos, pueden tener el mismo efecto. También, la capacidad del médico para proporcionar la información adecuada acerca de la administración de los medicamentos o la información sobre la acción de los medicamentos, parece tener un efecto positivo sobre la adherencia. Una mala relación o comunicación entre el profesional de salud y el paciente, así como la falta de confianza en el médico y en sus cuidados de salud, o la falta de estrategias de adherencia por los profesionales, puede afectar negativamente la adherencia a los tratamientos. Del mismo modo, una buena y estable relación del paciente con el médico (alianza terapéutica), la calidad, duración y frecuencia de la interacción paciente-médico, la capacidad del médico en demostrar empatía, la participación del paciente en la toma de decisiones y el fomento de los auto-cuidados por el médico, son factores que tienen un efecto positivo en la adherencia. Además, la buena y estable relación paciente-médico se puede considerar un determinante de persistencia en el proceso de adherencia. Con relación al seguimiento de los pacientes, factores como planeamiento inadecuado o un seguimiento pobre por parte de los profesionales de salud, pueden influir de forma negativa en la adherencia⁽⁵⁴¹⁾.

Los *factores relacionados con la condición* representan particularmente demandas relacionadas con la enfermedad del paciente. Factores como la severidad de los síntomas, el nivel de discapacidad (física, psicológica, social o profesional), la progresión y la gravedad de la enfermedad o la disponibilidad de tratamientos efectivos pueden tener impacto en la adherencia. También la existencia de comorbilidades puede ser considerada un factor relacionado con la condición del paciente. Su impacto depende de cómo estos factores influyan en la percepción del riesgo del paciente, en la importancia de seguir el tratamiento y en la prioridad asignada a la adherencia⁽⁵⁴²⁾.

Enfermedades naturalmente asintomáticas o sin síntomas, descritas como determinante de persistencia en la adherencia, o con bajos índices de dolor, la desaparición de la sintomatología de la enfermedad o la mejoría clínica, que hace al paciente sentirse mejor/curado, son factores que presentan un efecto negativo en la adherencia a los tratamientos, según la revisión llevada a cabo en el proyecto ABC, debido a la reducción de la motivación del paciente para administrar sus

medicamentos prescritos. Por el contrario, el aumento de la severidad y del número de síntomas de la enfermedad, la discapacidad provocada por ellos, la severidad de la propia enfermedad y la percepción de esta severidad, bien como la percepción de una mejoría clínica, pueden afectar positivamente a la adherencia. Por otro lado, la revisión sistemática, demuestra que la severidad de la enfermedad puede presentar también un efecto neutro sobre la adherencia, así como las posibles consecuencias de la omisión de dosis de medicamentos o de un deterioro de la situación clínica, y la duración y la intensidad del dolor. La naturaleza crónica de la enfermedad, largo tiempo desde la última consulta o desde un trasplante, son factores descritos como negativos en la adherencia. El dolor de larga duración parece tener un efecto positivo, mientras la duración de la enfermedad (no descrita como crónica), las causas de la enfermedad renal en fase final o el tiempo de hemodiálisis, parecen no afectar la adherencia. El diagnóstico de algunas enfermedades, como las enfermedades pulmonares, la diabetes mellitus y enfermedades relacionadas con el sueño, o la indicación terapéutica de los medicamentos, como los medicamentos para el dolor, parecen afectar negativamente la adherencia. Sin embargo, el diagnóstico de patologías como la artritis reumatoide o el cáncer, así como el tratamiento farmacológico para el cáncer de mama, son factores descritos por tener un efecto positivo en el proceso de adherencia a los tratamientos⁽⁵⁴¹⁾.

Existen muchos *factores relacionados con el tratamiento* que afectan a la adherencia. Aunque las enfermedades y/o su tratamiento no sean más importantes que otros factores que afectan a la adherencia, ellos pueden modificar la influencia y ser determinantes e importantes en el proceso. Así, las intervenciones de adherencia deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente, considerando también sus enfermedades y su tratamiento, con el fin de lograr el máximo impacto. Son descritos factores relacionados con el tratamiento: la complejidad del régimen terapéutico, la duración del tratamiento, los fracasos terapéuticos previos, los cambios frecuentes en el tratamiento, la inmediatez de los efectos beneficiosos, las reacciones adversas al tratamiento y la disponibilidad de ayuda para enfrentarlos⁽⁵⁴²⁾. En la tabla X, están descritos los factores relacionados con el tratamiento y su efecto en el proceso de adherencia. La existencia de reacciones adversas, esta descrita como un

factor que afecta negativamente a la adherencia, siendo un determinante de persistencia en el proceso, es decir, de adherencia al tratamiento por el tiempo recomendado. Este factor se hace más relevante en tratamientos prolongados, que requieren la administración de los medicamentos por un largo período de tiempo, como la diabetes *mellitus*. Aunque las reacciones adversas sean un factor limitante, pocos son los pacientes que relatan esas reacciones al médico, haciendo que se puedan volver crónicas y que el paciente las experimente por largos períodos de tiempo, afectando su adherencia^(510, 541). Otros estudios demuestran que las reacciones adversas pueden tener un efecto neutro en la adherencia, posiblemente, estas conclusiones se relacionan con el motivo referido anteriormente, de que los pacientes no siempre comunican las reacciones adversas a los profesionales de salud. Lo mismo ocurre con la complejidad del régimen y con el número de medicamentos prescritos; existen estudios que demuestran un efecto negativo en la adherencia, pero otros demuestran en efecto neutro⁽⁵⁴¹⁾.

Los *factores relacionados con el paciente* representan los recursos, los conocimientos, las actitudes, creencias, percepciones y expectativas del paciente. El conocimiento del paciente y sus creencias sobre su enfermedad, su motivación para enfrentarla, la confianza en sus capacidades de participar en conductas de gestión de la enfermedad, las expectativas con relación a los resultados del tratamiento y las consecuencias de una baja adherencia, interactúan de una forma que no está totalmente comprendida; es decir, de cómo puede influir el comportamiento del paciente en la adherencia. Las percepciones de la necesidad personal de medicamentos se ven influidas por los síntomas, expectativas y experiencias, y por el conocimiento sobre la enfermedad. Las preocupaciones acerca de la medicación normalmente surgen de las creencias acerca de las reacciones adversas y de la modificación del estilo de vida, y de aquellas más abstractas, como los efectos a largo plazo o la dependencia. Estas preocupaciones, normalmente, se relacionan con las opiniones negativas acerca de los medicamentos en su conjunto o con las sospechas de que los médicos prescriben demasiados medicamentos. La motivación del paciente para adherirse al tratamiento está influenciada por el valor que él da a seguir el régimen (relación beneficio-riesgo) y por el grado de confianza para ser capaz de seguirlo (auto-eficacia). Para mejorar la

adherencia a este nivel, se debe aumentar la importancia percibida de la adherencia y fortalecer la confianza del paciente, mediante la construcción de capacidades de auto-gestión y trabajando sobre la motivación intrínseca del paciente⁽⁵⁴²⁾. Los factores relacionados con el paciente pueden agruparse en: la edad, el sexo, el estado civil, la educación, la etnicidad, el alojamiento, la función cognitiva, el olvido y recordatorio, el conocimiento, las creencias un la salud, el perfil psicológico, las comorbilidades y la historia del paciente⁽⁵⁴¹⁾.

La falta de adherencia al tratamiento continua siendo percibida como una falta del paciente y no como un proceso global. Muchos de los datos obtenidos en diferentes estudios, son inconsistentes en relación al impacto de los factores referidos al paciente con la adherencia. La revisión sistemática llevada a cabo por un grupo del proyecto ABC demuestra esta inconsistencia; muchos estudios relatan que la edad joven tiene un impacto negativo en la adherencia y que la edad de pacientes mayores tiene un efecto positivo. Sin embargo, otros estudios no han establecido una relación entre la edad y la implementación del régimen terapéutico. La misma inconsistencia de resultados se puede verificar con factores como el sexo, el estado civil, la educación o la etnicidad del paciente. Sin embargo, otros factores relacionados con el paciente han manifestado una relación estrecha con la adherencia. Las actitudes y creencias de los pacientes con relación al diagnóstico, las recomendaciones de salud, la auto-eficacia, el conocimiento de la enfermedad o de las consecuencias de la baja adherencia, parecen estar fuertemente relacionados con la adherencia a los tratamientos. Por otro lado, existen barreras intrínsecas a la adherencia, es decir, factores que tienen un efecto negativo en la adherencia, como las creencias del paciente, la existencia de comorbilidades o la historia personal del paciente⁽⁵⁴¹⁾.

En el informe de la OMS, se encuentran descritas barreras a la adherencia, relacionadas con el paciente, como la falta de información y las habilidades que se relacionan con los auto-cuidados, la falta de motivación, la auto-eficacia, la falta de apoyo en los cambios de comportamiento. Estas barreras son descritas como importantes, especialmente para intervenciones destinadas a cambiar hábitos/estilos de vida, y se reconoce la necesidad de apoyar los esfuerzos de los pacientes en los auto-cuidados⁽⁵⁴²⁾.

Tabla X – Factores relacionados con el tratamiento y su efecto en la adherencia. [Adaptado de ⁽⁵⁴¹⁾].

Efecto negativo en la adherencia	Efecto positivo en la adherencia	Efecto neutro en la adherencia
Reacciones adversas		
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas. • Disminución de la calidad durante el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos reacciones adversas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas.
Simpatía del paciente con el régimen		
<ul style="list-style-type: none"> • Complejidad del régimen (ej. complejidad/frecuencia de la posología; número de comprimidos). • Número de medicamentos prescritos (polimedicación). • Frecuencia de la administración. • Administración durante el día (particularmente al medio del día o de madrugada). • Inestabilidad del régimen. • Inconvenientes asociados con la administración de algunos medicamentos (ej. Bifosfonatos). • Formas farmacéuticas inyectables (ej. Insulina). • Necesidad de ajuste en la dieta para administrar los medicamentos. • Problemas en abrir las bajas/blísteres de los medicamentos. • Desagrado con aspectos de la medicación. • Tamaño del comprimido (grande), problemas de deglución. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una administración diaria (vs administraciones más frecuentes). • Una administración semanal (vs una administración diaria). • Régimen simple. • Menor número de medicamentos prescritos. • Comprimidos con asociaciones de fármacos. • Formulaciones de larga duración de acción. • Embalaje en dosis unitaria. • Flexibilidad/decisión del paciente sobre el tratamiento. • Dosificación a través de inyecciones. • Posología regular (vs intervalos posológicos irregulares) 	<ul style="list-style-type: none"> • Simplicidad del régimen. • Complejidad del régimen. • Número de medicamentos prescritos. • Una administración mensual (vs una administración diaria). • Vía de administración. • Utilización de medicación oral (vs medicación <i>depot</i>).
Costo de la medicación		
<ul style="list-style-type: none"> • Costo de la medicación. 		
Efectividad del medicamento		
<ul style="list-style-type: none"> • Inefectividad del medicamento: objetiva o percibida 	<ul style="list-style-type: none"> • Alivio de los síntomas. • Efectividad objetiva del medicamento. 	
Duración del tratamiento		
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de larga duración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de corta duración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del tratamiento.
Tipo de medicamento		
<ul style="list-style-type: none"> • Dosis de medicamentos anti psicóticos muy elevadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clase del medicamento (ARA II vs IECA, BB, BCC, diuréticos). 	
Buena organización del tratamiento		
	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados de salud con ajustes estructurados (ej. Observación directa del tratamiento). • Tratamiento en un centro médico. • Plano de tratamiento bien estructurado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisión de la medicación. • Ser consciente de la monitorización de la enfermedad.

Leyenda: ARA II – antagonista del receptor de la angiotensina II; BB – β -bloqueador; BCC – bloqueador de los canales de calcio; IECA – inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

Puede hacerse un enfoque en la no-adherencia que reconozca las creencias de los pacientes con relación a su enfermedad y respectivo tratamiento, así como sus decisiones activas. Sin embargo, deben reconocerse también las limitaciones prácticas que disminuyen la capacidad de los pacientes para administrar sus medicamentos. La no-adherencia a los tratamientos puede verse por lo tanto, como una variable conductual con causas intencionales y no intencionales. La no-adherencia intencional surge de las creencias, actitudes y expectativas que influyen en la motivación del paciente para empezar o continuar el régimen terapéutico, es decir, el modo en que el paciente toma decisiones deliberadas para ajustar la utilización de su terapéutica. Esta no-adherencia comprende dos tipos de pacientes “no-adherentes”: aquellos que no toman, en absoluto, los medicamentos, y aquellos que modifican la dosis o la frecuencia de la administración de sus medicamentos, o bien sólo los administran “cuando necesario”. Así, se puede decir que la no-adherencia intencional es una acción racional relacionada con las creencias, el contexto, las prioridades, preferencias y expectativas, del paciente; aunque estas pueden diferir de las expectativas de los profesionales de salud y de la racionalidad. La no-adherencia no intencional, es una acción involuntaria que surge de la incapacidad y de las limitaciones de recursos que impiden al paciente implementar sus decisiones de seguir las recomendaciones del tratamiento. Esta no-adherencia involucra restricciones personales como la destreza (dificultad en la apertura los recipientes de los medicamentos, dificultad en la utilización de dispositivos médicos, como la insulina) o memoria (olvido de las instrucciones o de tomar los medicamentos) y aspectos del medio como los problemas de acceso a las prescripciones médicas, a los medicamentos o el coste de los medicamentos^(543, 544).

La no-adherencia no intencional parece estar relacionada con la existencia de enfermedades crónicas, como la diabetes. Datos de un estudio reciente sugieren que este tipo de no-adherencia puede ser un pronóstico significativo para la no-adherencia intencional en el futuro, siendo importante estar atento a los señales de no-adherencia no intencional para que los pacientes no decidan interrumpir su tratamiento por completo⁽⁵⁴⁵⁾, hecho que en enfermedades crónicas es muy relevante.

Debe así asumirse una visión holística del proceso de adherencia, para que las intervenciones sean lo más beneficiosas posibles para todos los que están implicados en el proceso sanitario (pacientes, cuidadores, profesionales de salud).

Según el estudio Delphi, se podrá aumentar la adherencia a los tratamientos si, entre otras medidas, se llevan a cabo las siguiente actuaciones⁽⁵⁴⁶⁾:

- Mejorar la educación y la información de los pacientes, cuando un medicamento es recetado recientemente;
- Mejorar la educación y la información sobre el tratamiento individualizado y sobre los beneficios de la adherencia a los medicamentos específicos para cada paciente;
- Discutir las preferencias de los pacientes en relación a su terapéutica en base a apoyarlos en la adherencia;
- Mejorar la educación y la información del paciente sobre las posibles reacciones adversas y cómo manejarlas, así como ayudarlo a sopesar el beneficio y el riesgo de la medicación;
- Apoyar a los pacientes con preocupaciones acerca de la experiencia con reacciones adversas a la medicación;
- Asegurar la participación del paciente, con un enfoque de colaboración, por ejemplo, en los planes de tratamiento y decisiones terapéuticas, apoyando la adherencia a los medicamentos, con aquellos pacientes que deseen participar;
- Simplificar el régimen terapéutico de los pacientes (por ejemplo, la formulación y/o la dosis menos frecuente, adaptada a la necesidad individual);
- Mejorar la educación y la formación de los profesionales de la salud acerca de la manera de abordar la no adherencia a la medicación con el fin de impulsar mejoras en la práctica clínica;
- Mejorar la educación y la formación de profesionales de la salud acerca de la atención centrada en el paciente;
- Mejorar la educación y la formación de profesionales de la salud con respecto a la adherencia a los medicamentos en general;

- Discutir las creencias de los pacientes relacionadas con la salud y con los medicamentos, apoyando al paciente en la adherencia a los tratamientos;
- Revisar el tratamiento farmacológico del paciente y discutir la adherencia con el propio paciente;
- Asegurar un enfoque consistente al equipo sobre el tratamiento, en el que todos los miembros del equipo trabajen juntos para apoyar la adherencia a medicamentos.

Todas las medidas recomendadas deben ser adaptadas a las necesidades de los pacientes y a sus expectativas.

1.6.1. Adherencia en pacientes mayores

La población está cada vez más envejecida, llevando a una mayor prevalencia de patologías, principalmente crónicas, como la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* o la enfermedad de Alzheimer. Muchos pacientes mayores presentan múltiples enfermedades crónicas, con un tratamiento complejo a largo plazo, que asociados a los trastornos cognitivos y funcionales, comprometen la adherencia de estos pacientes a los tratamientos. En realidad, pacientes que toman medicamentos para situaciones crónicas, normalmente, presentan una falta de conocimiento de las reacciones adversas de los medicamentos, aunque refieran que el farmacéutico fue explícito en relación a los medicamentos (indicación terapéutica, modo de utilización y precauciones). Este factor de falta de conocimiento puede, posiblemente, afectar tanto la adherencia como la seguridad de la terapéutica⁽⁵⁴⁷⁾. Los tratamientos tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida y disminuir la fragilidad y la discapacidad de los pacientes, siendo la adherencia a los tratamientos esencial para su bienestar, por lo que es un componente sumamente importante en el proceso de cuidados. La no adherencia puede aumentar la probabilidad de fracaso terapéutico o la existencia de complicaciones innecesarias, llevando a un mayor gasto en los cuidados de salud, así como a una mayor discapacidad de los pacientes o incluso a su muerte prematura. En los pacientes mayores con enfermedades crónicas se estima que la no adherencia a los tratamientos puede llegar a ser cercano a un 50%^(487, 548).

Las creencias de los pacientes pueden ser fuertes barreras en las estrategias de adherencia. Estas creencias incluyen, por ejemplo, la percepción de la enfermedad o las actitudes en relación a la eficacia o a los efectos perjudiciales de los medicamentos. En realidad una mejor adherencia está asociada con percepciones de que la medicación es necesaria y que la enfermedad a tratar es grave⁽⁵⁴⁹⁾.

Un trabajo examinó los factores que afectaban a la adherencia en adultos mayores, en su domicilio, para comparar el resultado, cuando la adherencia se mide en un entorno de prestación de cuidados de salud. Más de un tercio de los pacientes (41%), ha mostrado por lo menos un comportamiento de no adherencia. Lo más frecuente fue olvidarse de tomar sus medicamentos (33%), pero un 11% ha referido dejar de tomar sus medicamentos, sin indicación médica previa, cuando se sentía peor, y un 7% cuando se sentía mejor⁽⁵⁴⁸⁾. Por lo tanto se puede percibir que las creencias en los efectos de los medicamentos (beneficiosos o perjudiciales), pueden influir en la adherencia. Entre los pacientes no adherentes, un 47% ha referido que era difícil abrir los envase de los medicamentos, por lo que se puede concluir que ésta también puede ser una barrera a la adherencia, en pacientes mayores⁽⁵⁴⁸⁾.

Otro estudio ha evaluado el efecto de la jubilación en la adherencia y ha concluido que esto puede ser un inconveniente en la adherencia a los tratamientos, principalmente en hombres diabéticos tipo 2⁽⁵⁴⁹⁾.

Para mejorar la adherencia en pacientes mayores fue desarrollada un abordaje metodológico designado como AIDES: *Assessment; Individualization; Documentation; Education, y Supervision*. Esta metodología pretende que los pacientes puedan tener acceso a una evaluación de sus medicamentos – *Assessment* (revisión y gestión de la farmacoterapia), a la colaboración profesional de salud–paciente para garantizar una individualización del régimen terapéutico – *Individualization*, a la información escrita, con la documentación adecuada – *Documentation*, a una educación precisa, continua y adaptada a las necesidades del paciente – *Education*, y que haya siempre una supervisión del tratamiento después del inicio – y *Supervision*⁽⁵⁵⁰⁾. Esta metodología puede parecer un poco difícil de llevar a la práctica, aunque el trabajo con un equipo multidisciplinar podría ser una solución.

1.6.2. Adherencia en la Diabetes *Mellitus* tipo 2

Una revisión de la literatura sobre la adherencia al tratamiento en la diabetes, mostró que la media de adhesión al tratamiento antidiabético oral varió entre el 36 y el 93%⁽⁵⁵¹⁾. Además de los factores citados como influyentes en la adherencia, la forma en que el paciente entiende su enfermedad, es también un factor que puede modificarla. Una mayor adherencia se demuestra en los pacientes que tienen mala salud, y en aquellos que se sienten más susceptibles a la diabetes^(509, 552). Las reacciones adversas de la terapia antidiabética oral, como la hipoglucemia, aumento de peso, náuseas, edema, entre otros, son los más descritos (58%) como razón para la baja adherencia al tratamiento⁽⁵¹⁰⁾. También el alto coste de la terapia parece afectar negativamente a la adherencia en los pacientes diabéticos⁽⁵⁵³⁾.

La polifarmacia y consecuente complejidad del régimen terapéutico, y las comorbilidades asociada a la diabetes, hacen difícil el tratamiento farmacológico de esta enfermedad, y promueven la prevalencia de problemas relacionados con la farmacoterapia, principalmente debido a la falta de adherencia al tratamiento. Este fracaso depende, en gran medida, de la eficacia de los tratamientos^(554, 555).

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes también pueden ser un factor de adherencia, tanto por su vía de administración, como por la complejidad del régimen terapéutico requerido. Un estudio que evaluó la adherencia y persistencia en pacientes diabéticos tipo 2 que han iniciado tratamiento para su enfermedad (saxagliptina, análogo del GLP-1, sulfonilurea o glitazona), demostró que la adherencia fue menor en pacientes que administraban un análogo del GLP-1 (inyectable), comparativamente con aquellos que administraban saxagliptina (oral). Fueron también identificados otros, posibles factores influyentes, como el tipo de comorbilidad del paciente, su nivel de salud general, el número de medicamentos y la complejidad del régimen terapéutico⁽⁵⁵⁶⁾.

En pacientes diabéticos con síntomas depresivos, parece que también la adherencia es menor, estando relacionada posiblemente con un menor soporte social. Por otro lado el soporte social aunque sea importante en estos pacientes, pero no es la única causa en el proceso de adherencia a los tratamientos⁽⁵⁵⁷⁾.

Un buen nivel de adherencia a la terapia parece influir positivamente en el control de la glucemia, de los niveles de HbA_{1c}, de los niveles de presión arterial y de colesterol LDL^(510, 558). En realidad, la principal consecuencia de una baja adherencia a los medicamentos es una disminución del control glucémico, conduciendo a las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes⁽⁵⁵⁹⁾.

Se sabe que la mejoría de la adherencia a los tratamientos traería un gran beneficio en la diabetes, por mejorar el control glucémico, y disminuir las complicaciones y la morbi-mortalidad. Actualmente, las intervenciones realizadas con el objetivo de mejorar la adherencia son solo parcialmente bien efectuadas, posiblemente debido a la naturaleza multifactorial de la adherencia. Un estudio realizado en España, con el objetivo de identificar las barreras y soluciones para mejorar el control de los pacientes diabéticos tipo 2, ha descrito que la no adherencia a los tratamientos podría mejorar con la información de la familia/cuidadores, con el grado de educación de los pacientes en la diabetes, con la motivación del paciente y con la capacidad del profesional de la salud, para compartir y acordar las decisiones con el paciente⁽⁵⁶⁰⁾.

Auto-cuidados en la diabetes *mellitus*

Preservar la duración y la calidad de vida de los pacientes tanto como sea posible, a través de la prevención o retraso de las complicaciones macro y microvasculares, es el objetivo primordial de cualquier tratamiento de la diabetes. La clave de este objetivo pasa, tanto por el tratamiento farmacológico, como por un buen control metabólico y de la presión arterial de estos pacientes, donde los estudios en este ámbito han demostrado buenos resultados. Para ello, se requiere una educación y sensibilización de los pacientes.

Los auto-cuidados en la diabetes pasan directamente por la educación de los pacientes diabéticos en el sentido de prevenir la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad, abarcando numerosas áreas, incluyendo la nutrición, actividad física, control de la glucemia, la terapia farmacológica y manejo de los síntomas de la enfermedad⁽⁵⁶¹⁻⁵⁶⁴⁾. Así, la educación de los pacientes diabéticos es un desafío ya que debe incluir un equipo multidisciplinar del que deben formar parte varias especialidades médicas (medicina interna, cardiólogo, oftalmólogo, entre otros), enfermeros especializados en diabetes, dietistas y farmacéuticos⁽⁵⁶⁵⁾. Se han iniciado muchos estudios en un intento de determinar la mejor manera de aproximarse al nivel de educación de los pacientes y sus auto-cuidados, algunos de los cuales se encuentran en una revisión de la literatura que examinó los artículos publicados entre 2004 y 2007. Cualquiera que sea el enfoque utilizado, la mayoría, ha demostrado que la educación en la diabetes es eficaz para controlar la enfermedad y sus complicaciones, y alrededor del 70% de los estudios demostraron que las estrategias basadas en criterios bioclínicos, educativos, psicosociales y económicos son los más efectivos⁽⁵⁶⁶⁾. De ello se deduce que el paciente diabético tiene un papel importante en su patología, y es responsable, en gran parte, del control de la misma.

El papel del farmacéutico en un equipo multi-disciplinar de la diabetes, es principalmente el de ayudar en la gestión de la farmacoterapia del paciente y promover su adhesión a la terapia a través de un plan de cuidados estructurado^(565, 567).

La educación individual en relación a los auto-cuidados parece no mejorar significativamente la HbA_{1c} en todos los pacientes, pero en aquellos con valores

elevados ($\text{HbA}_{1c} > 8.0\%$), parece existir beneficios significativos en el control metabólico, tras una educación durante 12 o 18 meses⁽⁵⁶⁸⁾.

La educación en grupo puede ser una forma de mejorar la adherencia a los auto-cuidados. Un reciente meta-análisis evaluó 21 estudios, donde los principales resultados fueron que, tras una educación en grupo, tenía lugar: disminución de la HbA_{1c} (al final de 6, 12 o 24 meses); disminución de la glucemia en ayunas (al final de 12 meses, pero no de 6 meses); mejoría del conocimiento sobre la diabetes (al final de 6, 12 o 24 meses); mejoría de las habilidades de auto-gestión de la enfermedad (al final de 6 meses). A nivel psicosocial, la educación en grupo, ha demostrado resultados positivos con el aumento de la potenciación (*empowerment*) y de la auto-eficacia de los pacientes, al final de 6 meses de educación⁽⁵⁶⁹⁾.

Todos los comportamientos de los auto-cuidados son importantes para el paciente diabético. La adherencia a estas prácticas puede disminuir la HbA_{1c} , y por lo tanto mejorar el control metabólico del paciente, con consecuente retraso en las complicaciones de la diabetes^(564, 570). La adherencia a estos comportamientos está íntimamente ligada a la educación del paciente sobre los auto-cuidados, aunque la auto-eficacia, el soporte social y la comunicación profesional de salud-paciente, tengan un papel importante en la adherencia a estos comportamientos⁽⁵⁷⁰⁾.

Proceso asistencial

Los servicios de salud aún continúan no reconociendo suficientemente la dimensión humana en la salud. Cada vez hay más necesidad, de que los servicios se adapten a los requerimientos de la comunidad y a cada situación individual de enfermedad. Dar prioridad al paciente debe de ser el objetivo de cualquier servicio de salud. Según William Olser *“es más importante saber qué tipo de paciente tiene la enfermedad, que saber qué tipo de enfermedad tiene el paciente”*⁽⁵⁷¹⁾.

Los procesos asistenciales integrados colocan al paciente, con sus necesidades y expectativas, en el centro del cuidado. Estos procesos tienen un abordaje multidisciplinar, integral e integrado. En la diabetes *mellitus*, se ha demostrado que las intervenciones realizadas son efectivas cuando son prestadas por un equipo multidisciplinar, con apropiada comunicación y cooperación. Así, fue desarrollado un proceso asistencial integrado para la diabetes *mellitus* tipo 2, en Andalucía y Portugal (adaptación del primero), donde se describe todo el proceso de asistencia al paciente con diabetes, con una conexión entre todos los niveles de cuidados de salud y un equipo multidisciplinar en el cuidado al paciente^(572, 573). El farmacéutico, todavía, no forma parte de este proceso como profesional de salud del equipo multidisciplinar, posiblemente porque este tipo de profesional, no tiene una representatividad significativa en los cuidados de atención primaria y a nivel hospitalario, su implicación es mayor en otras áreas que en la diabetes. El farmacéutico puede tener un papel importante en un equipo multidisciplinar en el tratamiento de la diabetes, a través de la prestación de cuidados centrados en el paciente y en su farmacoterapia.

1.7. Atención farmacéutica (*Pharmaceutical Care*)

Los problemas farmacoterapéuticos son comunes y contribuyen de manera significativa al coste de la atención sanitaria. Estos problemas son causados por varios factores: prescripción y/o dosis inadecuada, conducta inadecuada del paciente, idiosincrasia del paciente y falta de supervisión o monitorización de la terapia inapropiadas⁽⁵⁷⁴⁾. El proceso de selección, prescripción y seguimiento posterior de los

medicamentos más adecuados para un determinado paciente, es muy complejo, en parte debido a la gran variedad de tratamientos disponibles, a la alta prevalencia de ancianos con comorbilidad múltiple y a la necesidad de la participación activa del paciente en el proceso de toma de decisiones^(574, 575).

El concepto de *Pharmaceutical Care* fue creado en 1990 por Hepler y Strand, como un proceso asistencial en que el farmacéutico coopera con el paciente y otros profesionales de la salud, principalmente dirigido a resultados farmacoterapéuticos específicos que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Este es, pues, un proceso centrado en el paciente y en sus necesidades farmacoterapéuticas, que implica que el paciente participe en el proceso de toma de decisiones⁽⁵⁷⁶⁾. En este proceso, el profesional de la salud asume la responsabilidad de identificar y acompañar las necesidades del paciente con relación a su farmacoterapia, con el objetivo de optimizar su tratamiento, logrando resultados clínicos positivos y mejorando su calidad de vida. Esto se consigue cuando el profesional puede asegurar que la farmacoterapia utilizada por el paciente é indicada para su condición clínica, es la más efectiva disponible, la más segura posible y que el paciente tiene las habilidades necesarias para utilizarla como recomendado⁽⁵⁷⁴⁾.

Otras concepciones del *Pharmaceutical Care* fueron creadas, principalmente en Europa, diferentes al proceso desarrollado por *Linda Strand* basado en una ideología centrada en el paciente, donde los objetivos terapéuticos y las necesidades son definidos entre los profesionales de salud y los pacientes. Otras concepciones se basan en la medicina basada en la evidencia, donde los objetivos terapéuticos y necesidades del paciente son definidos por los profesionales de salud, basándose en el conocimiento científico disponible⁽⁵⁷⁷⁾.

Este proceso asistencial se desarrolla en 3 etapas⁽⁵⁷⁴⁾:

- **Evaluación** de la farmacoterapia del paciente (*Assessment*);
- **Plan de cuidados** con intervenciones adecuadas para corregir problemas con la farmacoterapia y con las necesidades individuales del paciente (*Care Plan*);
- **Monitorización** del paciente, con el objetivo de evaluar la efectividad de las intervenciones realizadas (*Follow up evaluation*).

En la evaluación de la farmacoterapia del paciente pueden detectarse resultados clínicos negativos en los que la medicación puede estar involucrada, o sospecharse que lo está, y que interfieren con los objetivos terapéuticos deseados para el paciente. Estos resultados clínicos negativos son clasificados como problemas farmacoterapéuticos, es decir, cualquier evento no deseable, posiblemente relacionado con la medicación, experimentado por el paciente y que le impide alcanzar los objetivos. Los problemas farmacoterapéuticos son una consecuencia directa de la farmacoterapia utilizada por el paciente y requieren modificaciones en el tratamiento o la administración de otro(s) fármaco(s) para su prevención o resolución. Las modificaciones requeridas en el perfil farmacoterapéutico del paciente, así como otras intervenciones que sean necesarias para que el paciente alcance sus objetivos, forman parte del plan de cuidados diseñado individualmente de acuerdo a sus necesidades. La manera de evaluar la efectividad de las intervenciones realizadas, consiste en monitorizar al paciente periódicamente, haciendo modificaciones del plan de cuidados, siempre que sea necesario. Los problemas farmacoterapéuticos pueden clasificarse en siete categorías, dependiendo de sus causas (Tabla XI)⁽⁵⁷⁴⁾.

Tabla XI – Descripción de los problemas farmacoterapéuticos ⁽⁵⁷⁴⁾.

Problema farmacoterapéutico	Categoría
Necesidad	1. El medicamento no es necesario porque el paciente no tiene indicación clínica en este momento.
	2. Es necesario un tratamiento adicional (medicamento) para tratar o prevenir un problema de salud del paciente.
Efectividad	3. El medicamento no es efectivo porque no produce la respuesta deseada en el paciente.
	4. La dosis es demasiado baja para producir la respuesta deseada en el paciente.
Seguridad	5. El medicamento está causando una reacción adversa en el paciente.
	6. La dosis es demasiado alta, donde resultan efectos indeseables experimentados por el paciente.
Adherencia	7. El paciente no puede o no quiere tomar el medicamento como se pretende.

Las seis primeras categorías, relacionadas con la necesidad, efectividad y seguridad, tienen su origen en la prescripción (o falta de) o en el propio medicamento. La última categoría (adherencia) tienen su origen en el paciente que no se adhiere correctamente a la medicación, por varios motivos posibles (*punto 1.6. Determinantes en la adherencia a la farmacoterapia*)⁽⁵⁷⁴⁾.

1.7.1. Gestión de la farmacoterapia

La gestión de la farmacoterapia, del inglés, *medication therapy management*, es definida como un servicio distinto o grupo de servicios, que optimizan los objetivos terapéuticos individualizados de los pacientes y que son independientes, pero pueden ocurrir en conjugación con la dispensa de un producto farmacéutico⁽⁵⁷⁸⁾.

Los resultados específicos de los servicios de gestión de la farmacoterapia son: 1) Una utilización apropiada del medicamento; 2) Un buen conocimiento del paciente sobre la utilización de los medicamentos; 3) Un aumento de la adherencia a los medicamentos prescritos; 4) Una reducción del riesgo de reacciones adversas asociadas a los medicamentos; 5) Un menor necesidad de otros servicios de salud⁽⁵⁷⁸⁾.

La gestión de la farmacoterapia puede verse como una estrategia que incorpora la filosofía del *pharmaceutical care* en la práctica diaria⁽⁵⁷⁹⁾, es decir, que es un servicio independiente, pero engloba los principios de un proceso centralizado en el paciente (Figura 15).

Al igual que ocurre en el *pharmaceutical care*, también existe una relación de la gestión de la farmacoterapia, con otras actividades desarrolladas por farmacéuticos, como la revisión de la farmacoterapia, la gestión de la enfermedad, entre otros (Figura 15)⁽⁵⁸⁰⁾.

El servicio de gestión de la farmacoterapia parece mejorar, no solo los resultados clínicos de los pacientes, principalmente pacientes mayores, sino también reduce los costes con la salud⁽⁵⁷⁸⁾.

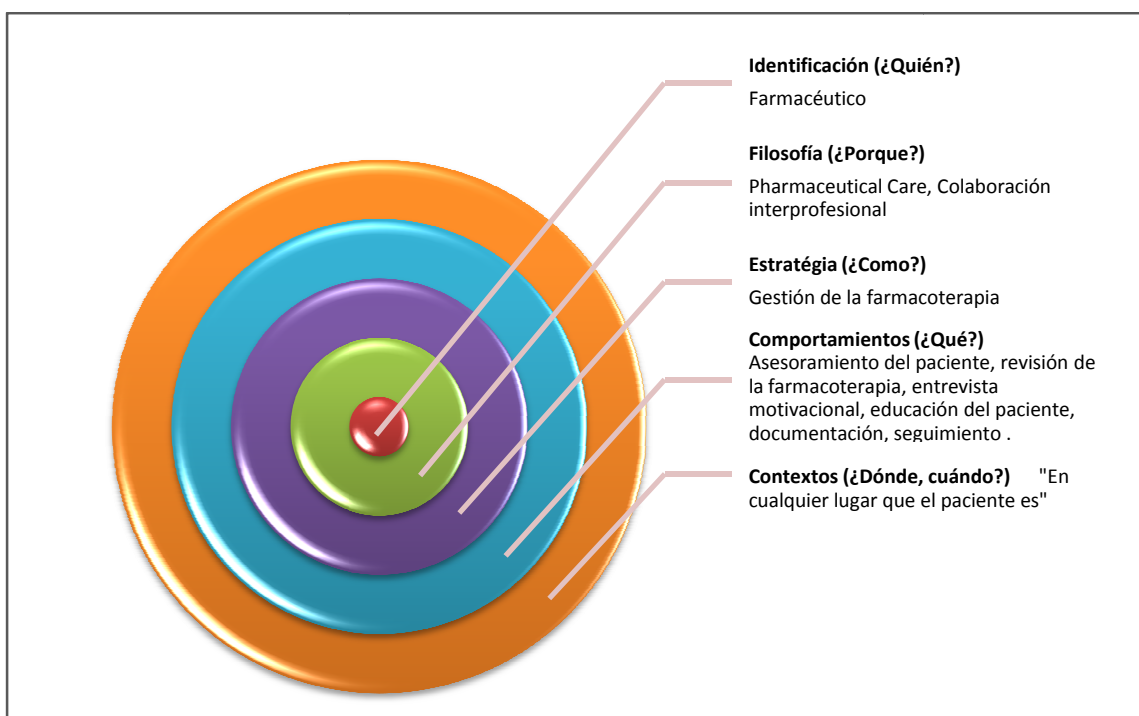


Figura 15 – Relación de la gestión de la farmacoterapia con otros servicios prestados: el encuadramiento de la práctica farmacéutica. [Adaptado de ⁽⁵⁸⁰⁾]

Los elementos fundamentales de un servicio de gestión de la farmacoterapia son (Figura 16)⁽⁵⁸⁰⁾:

- Revisión de la farmacoterapia.
- Registro farmacoterapéutico individual.
- Plan de acción farmacoterapéutico.
- Intervención y/o referencia.
- Documentación y monitorización.

Estos elementos son parte integral del servicio de gestión de la farmacoterapia, aunque la secuencia y la prestación de los elementos, puede ser modificada para satisfacer las necesidades individuales del paciente⁽⁵⁸⁰⁾.

Los elementos fundamentales de la gestión de la farmacoterapia proporcionan un mecanismo para lograr el objetivo global del servicio, es decir, enfocar y crear soluciones para problemas farmacoterapéuticos específicos del paciente, colaborando con otros profesionales de salud⁽⁵⁸⁰⁾.

La **revisión de la farmacoterapia** es un proceso sistemático de recogida de información específica del paciente, para la evaluación de su farmacoterapia, detectando problemas farmacoterapéuticos (cuando ocurren), desarrollando una lista de prioridades y creando un plan de cuidados para la resolución de estos problemas. En el proceso de revisión de la farmacoterapia son evaluados todos los medicamentos del paciente (medicamentos de prescripción médica obligatoria o no, medicamentos fitoterapéuticos y suplementos alimentarios). Se considera la existencia de posibles problemas farmacoterapéuticos, incluyendo la adherencia, y se trabaja con el paciente, con el médico y otros profesionales de salud para determinar las opciones más apropiadas para la resolución de los problemas identificados. En este proceso, es también se aporta educación e información al paciente con relación a la auto-gestión de su farmacoterapia⁽⁵⁸⁰⁾.

El **registro farmacoterapéutico individual** es un registro integral de los medicamentos utilizados por el paciente (medicamentos de prescripción médica obligatoria o no, medicamentos fitoterapéuticos y suplementos alimentarios). Este registro se puede hacer manual o electrónicamente (preferentemente), y se incluirán los siguientes datos, para cada medicamento⁽⁵⁸⁰⁾:

- Nombre y dosis del medicamento.
- Indicación terapéutica.
- Instrucciones de utilización.
- Fecha de inicio y final (si necesario) del medicamento.
- Quién ha prescrito/indicado el medicamento.
- Instrucciones especiales.

El registro farmacoterapéutico tiene como objetivo permitir que los pacientes puedan gestionar sus medicamentos, por lo que el paciente debe de ser asesorado para mantener y actualizar el documento de registro. El paciente debe ser educado para tener siempre consigo el registro de su farmacoterapia y compartirlo con todos los profesionales de salud en las consultas o admisiones hospitalarias, para que los profesionales sean conscientes de los medicamentos del paciente. Siempre que la farmacoterapia del paciente sufra alteraciones (instauración de nuevo medicamento,

suspensión de algún medicamento, modificaciones en las instrucciones de un medicamento, u otras), el paciente deberá actualizar el documento de registro e informar al farmacéutico. Este documento permite también al farmacéutico comunicarse con el médico u otros profesionales de salud de forma más eficiente, por existir una uniformización de la información entre todos los profesionales, mejorando la prestación de cuidados de salud prestados al paciente⁽⁵⁸⁰⁾.

El **plan de acción farmacoterapéutico** es un documento centrado en el paciente, que contiene una lista de acciones para que el paciente las utilice en el progreso de sus auto-cuidados. Este plan permite ayudar al paciente a lograr metas específicas en su salud. Es desarrollado por el farmacéutico en colaboración con el paciente, que debe tener acceso a ello para que sean posibles mejores auto-cuidados con los medicamentos. El plan sólo debe incluir los elementos donde el paciente puede actuar, que están en la atribución de la práctica farmacéutica, o que han sido acordados por los miembros del equipo de salud. Las actuaciones que requieran una revisión o aprobación del médico u otro profesional de salud, no deben constar en el plan. Este documento sirve como una guía sencilla para que el paciente pueda realizar el seguimiento de su progreso, reforzando sus habilidades y alentando al paciente a participar activamente en la adherencia a los medicamentos y en todo el proceso de gestión de la farmacoterapia⁽⁵⁸⁰⁾.

En el servicio de gestión de la farmacoterapia, el farmacéutico puede detectar problemas farmacoterapéuticos que requieren una intervención del farmacéutico y/o referencia al médico u otros profesionales de salud. La intervención puede incluir la colaboración con el médico y/u otros profesionales de salud para resolver los problemas relacionados con la medicación existentes o potenciales, o sólo el trabajo del farmacéutico directamente con el paciente⁽⁵⁸⁰⁾.

Todo el proceso de gestión de la farmacoterapia debe ser documentado de forma consistente, y la monitorización del paciente se debe hacer constantemente, conforme a las necesidades individuales del paciente, programando consultas periódicas⁽⁵⁸⁰⁾.

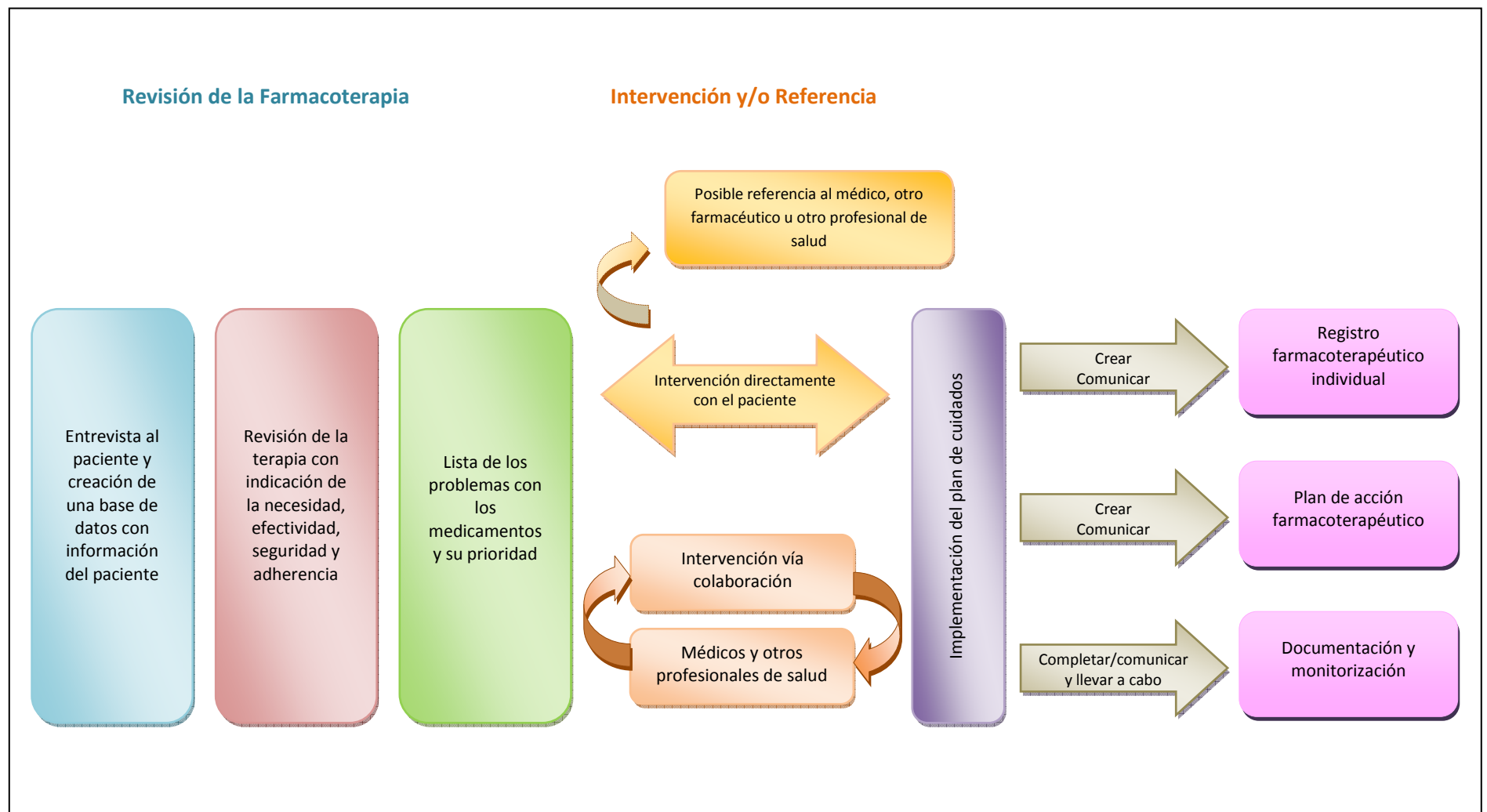


Figura 16 – Diagrama de los elementos fundamentales de un servicio de gestión de la farmacoterapia. [Adaptado de ⁽⁵⁸¹⁾].

1.8. Educación Terapéutica

La educación terapéutica del paciente (ETP) es diseñada para permitir a un paciente (o grupo de pacientes, familiares u cuidadores) gestionar el tratamiento de su condición clínica y prevenir complicaciones a largo plazo, que sean evitables, manteniendo o mejorando la calidad de vida del paciente⁽⁵⁸²⁾. Este objetivo se consigue a través del entrenamiento de los pacientes en las habilidades de auto-gestión de su(s) enfermedad(es), de su terapéutica, y en los procesos y habilidades de *coping* (también designadas de habilidades psicosociales)⁽⁵⁸³⁾. Otro objetivo de la educación terapéutica es la reducción de los costes de los cuidados de salud a largo plazo, tanto para los pacientes como para la sociedad. Aunque los pacientes con enfermedades agudas puedan recibir educación terapéutica, esta fue desarrollada, principalmente, para las enfermedades crónicas, siendo esencial para una auto-gestión eficiente⁽⁵⁸²⁾.

Contrariamente a la creencia popular, la ETP no se resume a la transmisión de información al paciente. Una información oral o escrita, o una recomendación, puede ser cedida por un profesional de la salud en varias ocasiones (en la consulta, en la dispensa de los medicamentos, en cualquier acto de cuidado al paciente en general), pero no equivale a la educación terapéutica del paciente, ya que esta presupone la participación activa del paciente en el proceso de decisión⁽⁵⁸³⁾.

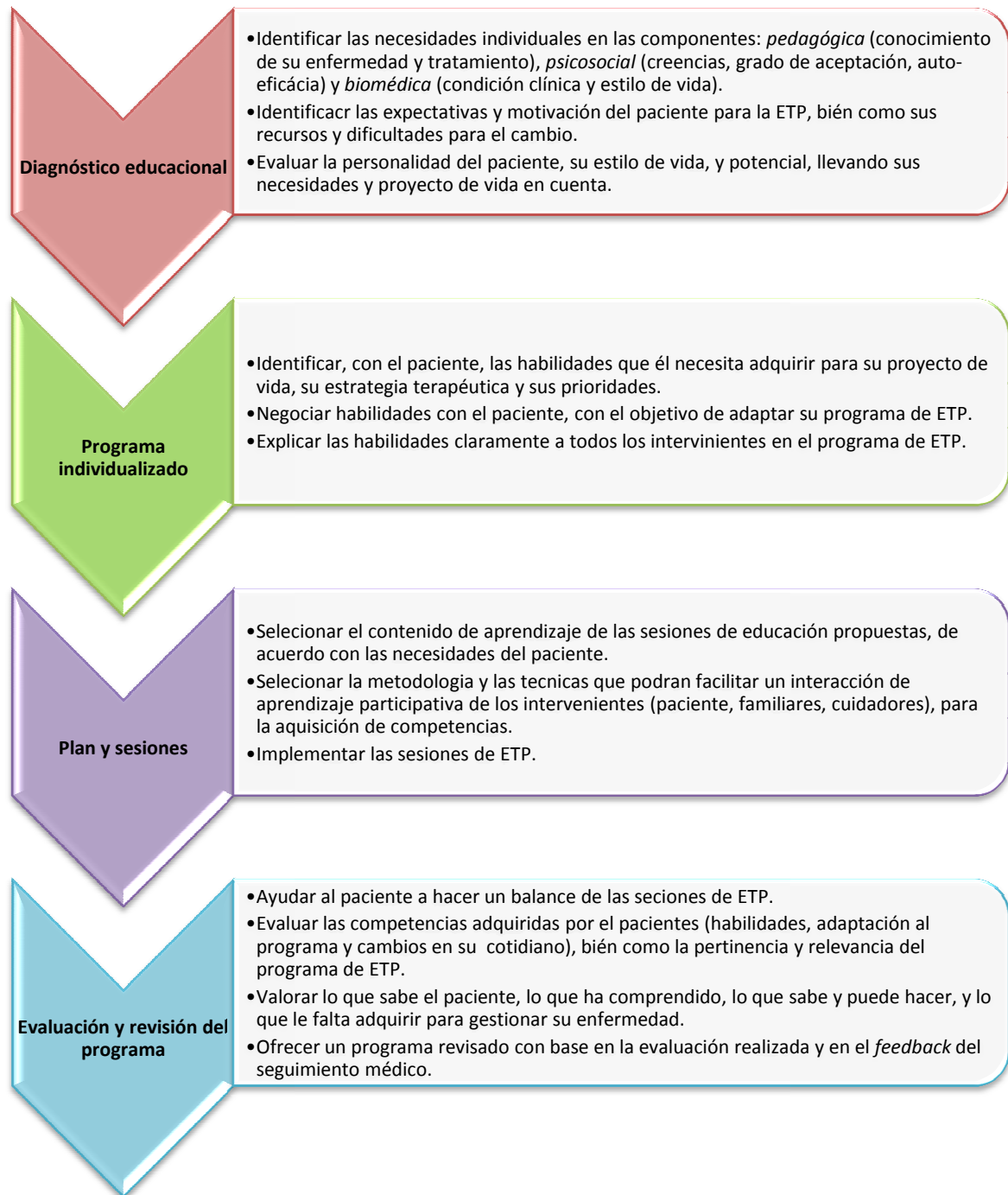
La ETP debe ser gestionada por profesionales de la salud capacitados en la educación del paciente, permitiendo que este proceso produzca un efecto terapéutico adicional a las demás intervenciones (terapia farmacológica, terapia física, entre otros), por lo que es importante integrarla en la estrategia terapéutica global de cuidado al paciente^(582, 583).

Los programas educativos deben adaptarse a los diferentes tipos de profesionales de la salud, considerando los diversos grados en el cuidado al paciente, debiendo ser multi e interprofesional, donde cada profesional de la salud desarrolla su papel de educador, de acuerdo con el grado de atención al paciente. Estos programas deben incluir también un papel de apoyo educativo y psicológico a las familias y otras personas importantes, como amigos o cuidadores (no familiares), de los pacientes con enfermedades crónicas. Este apoyo es importante para el bienestar del paciente ya

que los miembros de su familia/amigos/cuidadores, podrán comprender las dificultades del paciente y se darán cuenta que su asistencia podrá ser de gran valor⁽⁵⁸²⁾.

La educación terapéutica es un proceso centrado en el paciente, continuo e integrado en los cuidados de salud. El proceso es parte integral del tratamiento y debe tener en cuenta las necesidades individuales de los pacientes. Siendo un proceso continuo, debe adaptarse al curso de la enfermedad y a la vida del paciente. La educación del paciente debe ser estructurada, organizada y sistematizada para que los resultados sean los mejores, debiendo incluir una evaluación del proceso de aprendizaje y sus efectos en el paciente^(582, 583).

Independientemente de la enfermedad crónica y de las habilidades a desarrollar, un programa estructurado de educación terapéutica al paciente debe ser implementado a partir de una planificación por etapas, que comprende un conjunto de actividades organizadas: sensibilización, información, formación y apoyo psicosocial. Este conjunto de actividades están orientadas en el sentido de ayudar al paciente (y sus familiares/cuidadores) a comprender su enfermedad y tratamientos, para que puedan colaborar en los cuidados de salud, promoviendo la auto-gestión de la enfermedad del paciente. La planificación de las etapas proporciona una estructura de actuación lógica y coherente para los profesionales de salud. Así, un programa de ETP se desarrolla en 4 etapas (Figura 17): *realización de un diagnóstico educacional; desarrollo de un programa individualizado de educación, con prioridades de aprendizaje; plan y sesiones de educación* (en grupo y/o individuales); *evaluación de las habilidades adquiridas y revisión del programa*. Este programa deberá establecer, para una enfermedad concreta y un determinado contexto, quién hace qué, para quién se destina, dónde se desarrolla y cuándo⁽⁵⁸³⁾.



Legenda: ETP – Educación terapéutica del paciente.

Figura 17 – Descripción de las etapas de la educación terapéutica al paciente. [Adaptado de⁽⁵⁸³⁾].

Como ya se ha referido la ETP es un abordaje centrado en el paciente, enfocado en sus necesidades, sus recursos, valores y estrategias. La parte más difícil de la educación terapéutica al paciente tiene lugar cuando los pacientes necesitan modificar sus comportamientos, como en la diabetes *mellitus*. El trabajo sobre la resistencia al cambio es fundamental, y la ambivalencia de los pacientes cuando se enfrentan a la

elección de un nuevo modo de vida debe ser discutida y negociada con el paciente. Así, el paciente se comporta como compañero y nosotros (profesionales de salud) como instructores⁽⁵⁸⁴⁾.

La negociación de objetivos debe permitir al paciente elegir sus propias estrategias que, normalmente, le cueste el mínimo posible, psicológicamente, y le aporte el máximo beneficio a su salud⁽⁵⁸⁴⁾.

La diabetes *mellitus*, como enfermedad crónica que necesita capacitar a los pacientes en la auto-gestión y auto-cuidados y les obliga a cambiar su estilo de vida, beneficia mucho a la educación terapéutica al paciente. En la diabetes *mellitus*, la educación terapéutica debe ser un aspecto fundamental en el tratamiento y debe acompañar siempre al paciente desde el diagnóstico^(246, 585, 586).

El resultado global esperado de la educación terapéutica al paciente en la diabetes es^(582, 585):

- Aumento del conocimiento del paciente con relación a su enfermedad y tratamiento.
- Desarrollo de habilidades que les permita la auto-gestión y el auto-cuidado con la diabetes, seleccionando objetivos para la gestión de su enfermedad.
- Desarrollo de actitudes que conlleven la mejoría del estado metabólico y calidad de vida del paciente (nutrición, actividad física).
- Reducción o prevención de las complicaciones a corto y largo plazo.
- Aumentar la facilidad para tomar de decisiones y de la responsabilidad del paciente.

Las competencias de un paciente diabético tras la educación terapéutica, según la OMS, están detalladas en la tabla XII.

Tabla XII – Competencias del paciente diabético tras un programa de educación terapéutica al paciente. [Adaptado de ⁽⁵⁸²⁾].

Clase		Competencias
Nutrición		<ul style="list-style-type: none"> - Realizar 5 a 6 comidas al día. - Preparar una comida equilibrada. - Consumir carbohidratos a cada comida. - Reducir consumo de grasas saturadas. - Reducir el consumo de alcohol. - Incluir frutas y vegetales en cada comida. - Comer en horarios regulares. - Reconocer estímulos que inician una compulsión por comer/beber determinado alimento.
Actividad física		<ul style="list-style-type: none"> - Practicar actividad física regularmente. - Compensar la actividad física con una merienda adicional (en tratamiento con medicamento hipoglucemiantes).
Monitorización		<ul style="list-style-type: none"> - Testar la glucosa capilar. - Decidir el momento adecuado para realizar el teste de glucosa capilar. - Interpretar los resultados del test de glucosa capilar. - Anotar diariamente los resultados de los testes capilares. <p>En caso de enfermedad aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumentar la frecuencia del test de glucosa capilar. - Consumir mayor cantidad de bebidas (no azucaradas). - Contactar al médico si valores de glucemia > 270mg/dL durante más de 36h. - En caso de utilización de insulina (rápida), ajustar la dosis a los resultados del teste.
Medicación	Oral	<ul style="list-style-type: none"> - Adherir a las dosis prescritas. - Administrar los medicamentos a horas regulares. - Reconocer ineffectividad del tratamiento.
	Insulina	<ul style="list-style-type: none"> - Reconocer su tipo de insulina. - Administrar la dosis correcta de insulina. - Alterar el local de inyección. - Saber realizar la inyección.
Cuidados con los pies		<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar calzado adecuado (ajustado) al pie. - Lavar y secar los pies diariamente. - Realizar técnicas adecuadas para reducir las hiperqueratosis. - Realizar las técnicas adecuadas para el corte de las uñas. - Relatar y saber tratar pequeñas lesiones o señales de presión en los pies. <p>Perdida da sensibilidad al dolor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inspeccionar los pies diariamente para señales de presión o inflamación, posible herida o micosis en los pies. - No caminar descalzo. - Evitar aparatos calentadores próximos de los pies.

Tabla XII (cont.) – Competencias del paciente diabético tras un programa de educación terapéutica al paciente. [Adaptado de ⁽⁵⁸²⁾].

Clase		Competencias
Complicaciones a largo plazo	Retinopatía	<ul style="list-style-type: none"> - Visitar al oftalmólogo una vez al año.
	Enfermedad cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Dejar de fumar. - Reducir el consumo de grasa animal. - Reducir el consumo de alcohol. - Practicar actividad física regularmente. - Verificar la presión arterial regularmente.
Complicaciones a corto plazo	Hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> - Reconocer las causas de las hipoglucemias. - Reconocer los síntomas de hipoglucemia. - Saber tratar una situación de hipoglucemia.
	Hiper glucemia	<ul style="list-style-type: none"> - Reconocer las causas de la hiper glucemia. - Reconocer los síntomas de hiper glucemia. - Saber tratar una situación de hiper glucemia.
Situaciones especiales		<ul style="list-style-type: none"> - Escoger una comida equilibrada en locales públicos. - Recusar repetir el plato en la comida.

Algunos estudios muestran que la educación de los pacientes diabéticos en relación a su enfermedad, su tratamiento y cuidado de sí mismo, puede lograr resultados positivos en el control de las enfermedades metabólicas y por lo tanto una disminución de las complicaciones a largo plazo ^(562, 563, 587-589).

Capítulo 2

Hipótesis y Objetivos

2.1. Hipótesis

Los parámetros cardiometabólicos de pacientes diabéticos tipo 2 pueden ser controlados, tras la aplicación de una intervención de seguimiento en régimen domiciliario, basada en la gestión de la farmacoterapia y en la educación terapéutica de estos pacientes.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

El objetivo general del trabajo fue evaluar la eficacia de una intervención basada en la gestión de la farmacoterapia de la diabetes asociada a educación terapéutica, en régimen domiciliario.

2.2.2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos fueron definidos los siguientes:

1. Caracterizar el perfil de los pacientes diabéticos atendidos en la Clínica de Diabetes de la AEDMADA.
 - a. Establecer las características socio-demográficas de los pacientes;
 - b. Estudiar las características clínicas de los pacientes (tiempo de diagnóstico, co-morbididades y complicaciones de la diabetes);
 - c. Evaluar los resultados cardiometabólicos (Índice de Masa Corporal, perímetro de la cintura, presión arterial, perfil lipídico y perfil glucémico);

- d.** Evaluar el grado de conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad y su tratamiento;
 - e.** Caracterizar el perfil farmacoterapéutico de los pacientes, la adherencia y la complejidad de la farmacoterapia;
 - f.** Evaluar el grado de adherencia a los auto-cuidados en la diabetes.
- 2.** Desarrollar una intervención compleja y el proceso asistencial necesario para implementarla.
- 3.** Evaluar la eficacia de la intervención piloto implantada en el domicilio, a través de:
 - a.** La disminución de las cifras de Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), como factor de control de la diabetes;
 - b.** La disminución de las cifras de otros parámetros cardiometabólicos (glucemia pre-prandial, presión arterial, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), y el aumento de las cifras de colesterol HDL;
 - c.** La disminución del índice de masa corporal (IMC) y del perímetro abdominal de los pacientes;
 - d.** El incremento en el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad, condición clínica y tratamiento farmacológico;
 - e.** El incremento en la adherencia a la terapéutica de los pacientes;
 - f.** La disminución en la complejidad de la farmacoterapia;
 - g.** El aumento en el grado adherencia de auto-cuidados en la diabetes.

Capítulo 3

Metodología

Metodología

Los ensayos clínicos controlados son ampliamente aceptados como el método más fiable para determinar la eficacia de un tratamiento, pero la mayoría de estos estudios solo evalúan los efectos de una intervención. Actualmente, se reconoce también que otras intervenciones, como las intervenciones más complejas, deben ser rigurosamente evaluadas. Esos tipos de intervenciones están sometidas a una mayor variación que las intervenciones de un ensayo clínico de un fármaco por ejemplo, lo que hace que existan dificultades específicas en la definición, desarrollo, documentación y reproducción de las intervenciones complejas. Lo que ocurre en estos tipos de intervenciones es que hay la necesidad de considerar varios componentes, como el equipo de salud y su experiencia, la farmacoterapia de los pacientes, las *guidelines* de tratamiento, entre otros, lo que hace que sea difícil especificar todos los componentes de la intervención y por lo tanto difícil su replicación⁽⁵⁹⁰⁾.

La descripción de las intervenciones complejas no se hace, en la mayoría de los ensayos, correctamente por que los investigadores no la definen, ni desarrollan completamente. Es por lo tanto útil considerar el proceso de desarrollo y evaluación de una intervención compleja teniendo en cuenta varias fases distintas, pudiendo éstas compararse a las fases secuenciales de desarrollo de los medicamentos: fase preclínica, fase I, II, III y IV (Figura 18)⁽⁵⁹⁰⁾.

En muchos casos, estas intervenciones complejas son procesos interactivos, no lineales. El trabajo preliminar es muy importante para establecer los componentes de la intervención de modo a que ellos puedan ser proporcionados eficazmente en el estudio⁽⁵⁹⁰⁾.

En la fase *preclínica* o *teórica* se identifica la evidencia de que la intervención tendrá el efecto deseado tras la revisión teórica del tema buscando también estudios donde una intervención similar haya demostrado evidencia. En la *fase I* o *modelación* son

definidos los componentes de la intervención y en la *fase II* o *ensayo exploratorio* se define el ensayo y el diseño de la intervención, donde se evalúa la consistencia de la intervención tras un estudio exploratorio, se definen los grupos y el método de muestreo y los resultados relevantes para la intervención. La *fase III* o *ensayo clínico controlado* es donde se plantean las cuestiones metodológicas para el ensayo principal que deberá ser un ensayo controlado, con métodos de randomización, criterios de inclusión y exclusión, bien como los desafíos de la intervención compleja. Al final, la *fase IV* o *implementación a largo plazo*, permitirá examinar la implementación de la intervención en la práctica, prestando especial atención a la tasa de captación y a la estabilidad de la intervención, entre otros⁽⁵⁹⁰⁾.

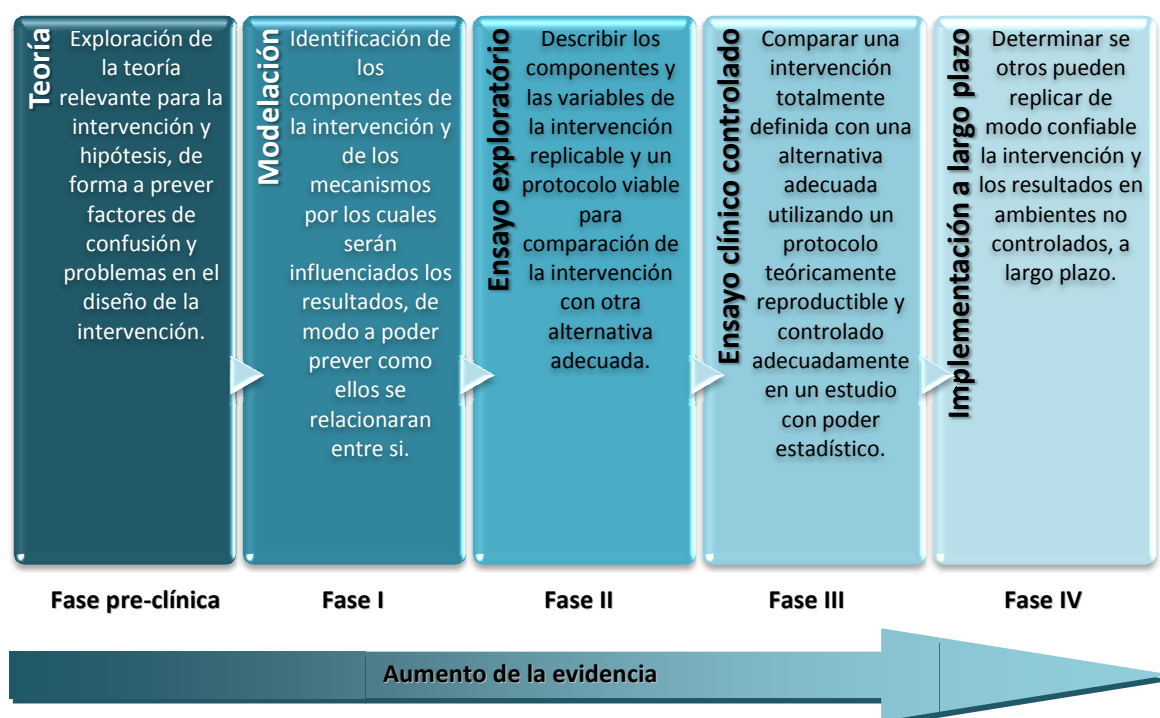


Figura 18 – Fases secuenciales para el desarrollo de un ensayo clínico controlado y randomizado de intervenciones complejas. [Adaptado de⁽⁵⁹⁰⁾]

En el presente estudio se han desarrollado las fases preclínica, I, II y III. La fase IV, de la implementación a largo plazo con evaluación e implementación efectiva de la intervención, no ha sido realizada pero será objeto de trabajos futuros.

Fase preclínica o teórica

En la fase preclínica se realizó la revisión de la literatura con el objetivo de buscar trabajos científicos realizados en el ámbito de la educación terapéutica y gestión de la farmacoterapia en pacientes diabéticos tipo II, aplicada por farmacéuticos. Esta revisión de la literatura permitió también buscar referencias teóricas para desarrollar el plan de la intervención en los pacientes (fase II y III).

La búsqueda de información se ha realizado con recurso a bases de datos de artículos científicos, a saber: el PUBMED, el SCOPUS y el SCIENCE DIRECT. Se buscaron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados y randomizados, con *abstract* disponible, realizados al domicilio (*home care*), en cuidados de salud primarios (*health primary care*), clínicas médicas o ambulatorio (*medical clinics, ambulatory care clinic*) o farmacia comunitaria (*community pharmacy*). Se han recogido los trabajos publicados entre los años 2000 y 2010, en inglés, francés, castellano y portugués, con intervenciones descritas y resultados clínicos relacionados con la diabetes tipo II. Fueron seleccionados los trabajos relevantes para el desarrollo del presente trabajo.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: educación terapéutica al paciente (*patient therapeutic education*), gestión de la farmacoterapia (*Medication Therapy Management*), atención farmacéutica (*pharmaceutical care*) y diabetes tipo II (*type II diabetes*).

Fase I – Modelación

En la fase I se han definido todos los componentes necesarios para el diseño de la intervención. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio observacional-descriptivo y transversal que ha permitido un diagnóstico de la situación de los pacientes diabéticos. Según *Duhamel y Fortin* un estudio observacional-descriptivo y transversal permite describir un concepto relativo a una población o muestra de esta, de modo a establecer sus características, permitiendo suministrar un retrato de los individuos en

estudio en un determinado momento⁽⁵⁹¹⁾. La descripción de conceptos o variables lleva a una interpretación de la acepción de los resultados en estudio y al descubrimiento de las relaciones entre los conceptos, siendo, por eso, una etapa preparatoria para la elaboración de la hipótesis^(591, 592).

Este estudio fue objeto de presentación para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Este estudio descriptivo ha permitido caracterizar una muestra de pacientes diabéticos con el fin de definir sus necesidades, conocer los problemas donde intervenir y definir los principales componentes de la intervención a desarrollar.

El estudio de la fase I se llevo a cabo entre enero y mayo de 2009 en la Clínica de Diabetes de la “*Associação para o Estudo da Diabetes Mellitus e Apoio ao Doente Diabético do Algarve*” - AEDMADA (Asociación para el Estudio de la Diabetes Mellitus y Apoyo al Paciente Diabético del Algarve), donde fueron incluidos todos los pacientes diabéticos con procesos clínicos activos al momento de la recogida de datos que habían acudido a la consulta en el período de estudio. Fueron excluidos del estudio todos los pacientes:

- Con primera visita programada, ya que no sería posible recoger datos sobre su situación clínica, porque era necesario un diagnóstico médico y valores de los parámetros bioquímicos que no estaban disponibles en una primera visita;
- Con discapacidad física y/o daño psicológico que hiciera imposible la autonomía en el cuidado de su salud, en particular en la administración de medicamentos y en la atención de la diabetes. Este es así porque no sería posible evaluar adecuadamente el cumplimiento del tratamiento y/o niveles de auto-cuidado de la diabetes, porque estas acciones fueron tomadas por otros y no por los propios individuos. Así, los individuos con enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer en etapas avanzadas, o de retinopatía severa (con pérdida severa de la visión), fueron excluidos del estudio.

La toma de muestras de los pacientes se hizo por casualidad, es decir, en el período en que ocurrió el estudio, los pacientes que fueron a la clínica, con citas médicas programadas, fueron invitados a participar en el estudio⁽⁵⁹¹⁾, por la dificultad en la

obtención de datos precisos sobre el número total de pacientes que utilizan la clínica y porque el número de pacientes que cada día visitaban la clínica no era constante. Dado el tipo de muestreo y criterios de exclusión del estudio, fueron invitados a participar 59 pacientes, de los cuales 16 fueron excluidos, 9 por negarse a participar en el estudio y 7 debido a los criterios de exclusión. Así, se incluyeron 43 pacientes en el estudio.

La recogida de datos fue realizada a través de la aplicación de un cuestionario estandarizado de recopilación de datos, que ha consistido en entrevistas con los pacientes. El instrumento se construyó teniendo en cuenta las variables de interés para el estudio y se dividía en 5 secciones:

- *Sección I:* Personal;
- *Sección II:* Datos clínicos;
- *Sección III:* perfil farmacoterapéutico;
- *Sección IV:* Medición de la adhesión al tratamiento;
- *Sección V:* Escala de auto-cuidado de la diabetes.

Con la excepción de las secciones IV y V, el instrumento de recolección fue sometido a un pre-test durante los meses de octubre y noviembre de 2008, realizado en 15 individuos con el fin de ver alguna debilidad en la misma. Después de analizar los resultados de la prueba previa, se elaboró el instrumento definitivo (Apéndice A). Las secciones IV (Medida de la adherencia a la farmacoterapia)⁽⁵⁹³⁾ y V (Escala de auto-cuidado de la diabetes)⁽⁵⁹⁴⁾, no fueron sujetas a pre-test una vez que eran instrumentos que ya estaban traducidos y validados para la lengua portuguesa, cuya autorización de uso fue cedida por los autores.

La aplicación del instrumento de recolección de datos se llevó a cabo a través de entrevistas, sin embargo, algunas de las variables se obtuvieron a través de la historia del paciente, por el acceso a sus procesos clínicos. La consulta del proceso clínico del paciente fue debidamente autorizada por el director de la clínica.

Las variables evaluadas en el estudio están descritas en los próximos sub-capítulos.

3.1. Variables socio-demográficas

Edad: La edad, expresado en años completos, se le preguntó directamente al paciente y se confirmó a través de la fecha de nacimiento que aparecía en el proceso clínico del paciente.

Sexo: Los sujetos fueron considerados para ambos los sexos, masculino y femenino, a través de la relación en el nombre del paciente y la confirmación de la investigadora.

Estado civil: El estado civil se clasificó como *casadas/pareja de hecho*, para todas las personas que estaban casadas o vivían con un compañero, *viudo(a)*, *soltero(a)* o *divorciado(a)*, según constaba en el proceso clínico y se confirmó a través de pregunta al paciente.

Lugar de residencia: Considerado los cinco municipios más grandes y geográficamente más cerca de la clínica, la describió entonces, Faro, Olhão, Tavira, Loulé y Albufeira. Las personas que residen en otras zonas de la región del Algarve fueron clasificados como "Otros". Este dato se le preguntó directamente al paciente durante la entrevista.

Hogar: Definido como un grupo de personas unidas por lazos de parentesco, matrimonio u otros que vivan en situación económica común, se consideraron los individuos que viven solos, con familiares o con otras personas. Los que dijeron que vivían con parientes o con otras personas fueron preguntados por el número de personas con quienes vivían, con exclusión del propio paciente. De esta forma, se calculó el número de personas en el hogar.

Ocupación: Fueron considerados 5 categorías profesionales. Se incluyeron en la categoría de los jubilados, todos los individuos que reconocieron no participar en cualquier actividad lucrativa y que reciben una pensión mensual del Estado. Fueron consideradas como desempleadas, las personas que, a pesar de ser activas en el momento de la recogida, no trabajaban en ninguna ocupación lucrativa, pudiendo o no estar a recibiendo un subsidio del Estado. Los individuos activos que operaban su propio negocio o ejercían una profesión de forma independiente, teniendo o no a su servicio otras personas y que poseían los medios de producción y son responsables por estos, fueron considerados como trabajadores autónomos. Las personas activas que realizaban una actividad bajo la autoridad y dirección de otros, en virtud de un

contrato de trabajo, que les da el derecho de remuneración fueron consideradas como empleados por los demás. Como ama de casa, se consideraron todas las personas que se dedican directamente al cuidado de su propia casa, no ejerciendo ninguna actividad paralela, remunerada o no. Los individuos que no presentaban ninguna característica descrita anteriormente, se consideraron como otro.

Formación académica: Considerado como el nivel de escolaridad descrito por el paciente. Así, se consideraron: individuos incapaces de leer o escribir, personas en el primer ciclo de estudios, incluidos los que, sin ser capaces de leer, podrían al menos firmar su nombre, y los que habían asistido al primer ciclo, tiendo o no completado el mismo. En las demás categorías fueron consideradas las personas que declaraban tener el segundo ciclo (6 años de estudio), el tercer ciclo (9 años), o la educación secundaria (12 años de estudio), pudiendo estos ciclos estar completos o no. Las personas con títulos universitarios, máster o doctorado, se consideraron con títulos de educación superior.

Los ingresos mensuales de los hogares: El ingreso mensual neto fue agrupado según grupos por el total de ingresos en el hogar, *en ingresos inferiores o iguales a 500 euros, ingresos entre 501 y 1000 euros, entre 1001 y 1500 euros, entre 1501 y 2000 euros, entre 2001 y 2500 euros, y ingresos superiores a € 2501.*

3.2. Variables relacionadas con los parámetros clínicos y antropométricos

Diagnóstico: Fue considerado diagnóstico, lo que apareció en el proceso clínico del paciente y se clasificó en *diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, pre-diabetes y sin diagnóstico confirmado*. En esta última categoría se incluyó a los pacientes que todavía no habían recibido un diagnóstico clínico.

Tiempo de diagnóstico: El período de tiempo con diagnóstico de la diabetes del paciente fue preguntado y luego se confirmó en el proceso clínico; se expresó en años en las siguientes categorías: *≤ 1 año, entre 1 y 5 años, entre 6 y 10 años, entre 11 y 15 años, entre 16 y 20 años y > 20 años*. Se utilizaron estas categorías ya que había solamente un tiempo aproximado de diagnóstico y no un momento concreto.

Familia con diagnóstico de diabetes: Fue considerada la existencia de familiares directos, en primer y segundo grado (padre, hermano, hijo / a, tío / tía, prima) y el tipo de diabetes diagnosticada en estos parientes.

Peso actual: Se consideró el peso en kilogramos (kg), tomado en el día de la recogida de datos.

Altura: Se consideró la altura en centímetros (cm), que aparecía en el proceso clínico del paciente.

Índice de Masa Corporal (IMC): El IMC fue calculado como la relación entre el peso real (kg) y la altura, reducida a la unidad de metros (m) cuadrados, según la fórmula: $IMC = \frac{Peso (Kg)}{[Altura (m)]^2}$. La clasificación utilizada para la definición de índice de masa corporal, fue la clasificación recomendada por la OMS (Tabla XIII)⁽⁵⁹⁵⁾.

Perímetro de la cintura: Se consideró el perímetro de la zona abdominal, en centímetros (cm), medido en el día de la recogida. La clasificación utilizada es la definida por la Federación Internacional de Diabetes⁽⁵⁹⁶⁾, para la población de Europa, donde los parámetros considerados normales fueron: perímetro ≤ 94 cm para los hombres y ≤ 80 cm para las mujeres.

Embarazo: Se consideró el número de embarazos llevados a término. Para las personas de sexo masculino, esta variable se consideró no aplicable.

Diabetes gestacional: Considerado el diagnóstico de esta enfermedad en cualquier embarazo que hubiera habido. Para los individuos hombres o personas sin embarazos anteriores, esta variable se consideró no aplicable.

Menopausia: Se consideró en el período de la menopausia, los individuos de sexo femenino que no tenían menstruación y con el diagnóstico de la menopausia en su proceso clínico. Para las personas de sexo masculino, esta variable se consideró no aplicable.

Consumo de tabaco: Los individuos fueron considerados como *fumadores*, *no fumadores* o *ex-fumadores*. Este último se consideraran las personas que afirmaron haber dejado de fumar por más de 12 meses, los que no habían terminado este periodo de tiempo, se consideró como fumadores.

Tabla XIII– Clasificación de la obesidad, según la Organización Mundial de la Salud(595).

Clasificación	IMC (Kg/m ²)
Bajo peso	< 18.50
Delgadez severa	< 16.00
Delgadez moderada	16.00 – 16.99
Delgadez suave	17.00 – 18.49
Normopeso	18.50 – 24.99
Sobrepeso	≥ 25.00
Pre-obesidad	25.00 – 29.99
Obesidad	≥ 30.00
Obesidad grado 1	30.00 – 34.99
Obesidad grado 2	35.00 – 39.99
Obesidad grado 3	≥ 40.00

Leyenda: IMC: Índice de Masa Corporal

Cantidad de tabaco consumido: Se agrupó en categorías de 0-10 cigarrillos al día, 11-20 cigarrillos, 21-30 de cigarrillos y más de 30 cigarrillos por día. Para los individuos considerados fumadores, pero que habían dejado de fumar hacía menos de 12 meses, se consideró la cantidad de 0-10 cigarrillos por día.

Consumo de bebidas alcohólicas: Para esta variable se consideró el consumo o no de cualquier bebida alcohólica y también se consideraron los individuos con antecedentes de alcoholismo crónico. Los datos sobre la historia de alcoholismo crónico se obtuvieron de la historia clínica del paciente.

Frecuencia de consumo de alcohol: A los individuos que describieron consumir bebidas alcohólicas, se consideró la frecuencia de consumo, clasificados por la frecuencia media de consumo en: diariamente, *dos o más veces por semana, una vez a la semana, sólo 1 vez por mes, sólo para el fin de semana y esporádico*, por ejemplo, en fiestas.

Cantidad de alcohol consumida: Esta cantidad se consideró para el consumo de vino o cerveza en las comidas principales (uno o más vasos) y el consumo de bebidas espirituosas (una o más copas).

Consumo de café: Considerado el consumo o no de café.

Cantidad de café consumido: Se consideró el consumo medio diario de café, clasificadas en el consumo de menos de dos tazas al día, el consumo de café de 3-4, 5-6 cafés y más de 6 cafés por día.

Uso de azúcar en el café: Se consideró el uso o no de azúcar (sacarosa) en todos los cafés consumidos a diario.

Ejercicio físico: Se consideró como el ejercicio físico, cualquier actividad aeróbica continua durante al menos 30 minutos, como caminar, trotar, natación, gimnasia, entre otros.

Frecuencia del ejercicio físico: La frecuencia de la práctica fue calificada en media semanal como *sedentaria* (< dos veces por semana), *suave* (entre tres y cuatro veces por semana), *moderada* (de cinco a 6 veces por semana) e *intensa* (todos los días).

Dieta: Se consideró la dieta apropiada para cualquier estado de salud de las personas, cuando aconsejada por un médico o nutricionista, y clasificada de acuerdo con las restricciones indicadas (*la restricción de sal*, *la restricción de carbohidratos* y azúcares, o ambos).

Comidas al día: Se preguntó el número medio de comidas diarias hechas, y clasificadas en *menos de 3 comidas al día*, *entre el 3 y 4 comidas*, *de 5 a 6 comidas al día*.

Control de la enfermedad: A los individuos se les preguntó su opinión sobre cómo pensaban que controlan la diabetes. Se consideraron en una escala de *mala*, *regular*, *bueno*, *muy bueno* y *excelente*.

Complicaciones de la diabetes: Complicaciones macro y microvasculares descritas por la *American Diabetes Association*⁽²⁵⁹⁾ fueron consultadas en el proceso clínico de cada paciente y consideradas cada vez que había un diagnóstico clínico específico de la misma.

Otros problemas de salud: Se consideraron otros problemas de salud que no fueron las complicaciones macro y microvasculares derivadas de la diabetes o no, presentes en el proceso clínico y con diagnóstico clínico consistente. Fueron consideradas los problemas de salud siguientes: hipertensión arterial, dislipemia, reflujo gastroesfágico, úlcera péptica, asma, artritis reumatoide, depresión, ansiedad, psoriasis, enfermedad

de la tiroide y *acantosis nigricans*, porque son enfermedades de alta prevalencia. Todas las otras patologías fueron vistas como otra y se describió su nombramiento.

Parámetros bioquímicos: Los parámetros bioquímicos se dividieron en *presión arterial*, *perfil lipídico*, *perfil de la glucemia*.

Presión arterial: Se consideró el valor de la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) medida en el día del cuestionario. La clasificación utilizada fue la recomendada por la *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC), según la tabla XIV⁽⁵⁹⁷⁾.

Tabla XIV – Clasificación de la hipertensión arterial según criterios de la ESH/ESC⁽⁵⁹⁷⁾.

Presión arterial	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión		
Grado 1 (suave)	140-159	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (severa)	> 180	> 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

Perfil lipídico: Se consideró la clasificación recomendada por la *European Society of Hypertension/European Association for the Study of Diabetes* (ESH/EASD)⁽⁵⁹⁸⁾ para los valores (mg/dL) de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, y los triglicéridos (Tabla XV). Estos parámetros se obtuvieron del proceso clínico del paciente, y considerados válido cuando realizados en un período de menos de 12 meses a partir de la fecha de finalización de la recogida de datos.

Perfil glucémico: Se consideró la clasificación recomendada por la Asociación Americana de Diabetes (AAD)⁽²⁵⁹⁾, para los valores (mg/dL) de la glucosa capilar preprandial, glucemia capilar postprandial y hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) (Tabla XVI). Estos parámetros fueron recogidos en el proceso clínico del paciente, el valor de HbA_{1c} se consideró válido cuando realizados en un período de menos de 3 meses desde la fecha de finalización de la recopilación de datos, los valores restantes corresponden a los valores del día de la recolección.

Tabla XV – Clasificación del perfil lipídico según criterios de la ESH/EASD⁽⁵⁹⁸⁾.

Colesterol Total (mg/dl)	
Deseable	< 200
Ligeramente elevado	200-240
Elevado	> 240
LDL (mg/dl)	
Óptimo	< 100
Limite	100-129
Ligeramente elevado	130-159
Elevado	160-189
Muy elevado	> 190
HDL (mg/dl)	
Riesgo de ECV	< 40
Normal	40-60
Protección de ECV	> 60
Triglicéridos (mg/dl)	
Normal	< 150
Ligeramente elevado	150-199
Elevado	200-499
Muy elevado	> 500

Leyenda: ECV: *Enfermedad Cardiovascular*; HDL: *High-density lipoprotein*; LDL: *low-density lipoprotein*.

Síndrome metabólico: Clasificado de acuerdo con la clasificación de la Federación Internacional de Diabetes (FID). Así, se consideró que un individuo tenía síndrome metabólico cuando presentaba obesidad abdominal (de acuerdo con los valores de la circunferencia de la cintura definida por la FID a los individuos europeos) y dos de los cuatro factores: triglicéridos elevados o tratamiento específico para esta enfermedad, niveles reducidos de colesterol-HDL o tratamiento específico para esta enfermedad, la presión arterial alta o tratamiento específico para la hipertensión, altos niveles de glucosa pre-prandial o diagnóstico previo de diabetes tipo 2⁽⁵⁹⁶⁾.

Tabla XVI – Definición de perfil glucémico según la Asociación Americana de Diabetes⁽²⁵⁹⁾.

Glucemia (mg/dl)	
Capilar pre-prandial	70-130
Capilar postprandial*	< 180
Hemoglobina glicosilada (%)	< 7%

* Medida de alrededor de 1-2h después de una comida principal, como es normalmente el pico en los pacientes diabéticos.

3.3. Variables relacionadas con el perfil farmacoterapéutico

Se consideraron todos los medicamentos prescritos para cualquier enfermedad diagnosticada. Se pidió a los individuos que relacionaran los medicamentos que estaban consumiendo en el momento de la recogida de datos y posteriormente fueron confirmados en el proceso clínico del paciente. Los medicamentos fueron agrupados de acuerdo a su grupo farmacoterapéutico, definido en el Prontuario Terapéutico de 2009⁽⁵⁹⁹⁾.

3.4. Variable de adherencia a la farmacoterapia

Para medir la adherencia a la terapéutica se utilizó una medida de la adherencia a los tratamientos, validada para la lengua portuguesa⁽⁵⁹³⁾, y aplicada por entrevista. Este instrumento mide los niveles de adherencia al tratamiento, respondiendo a siete preguntas en una escala de Linkert, con un mínimo de un (1), que corresponde a "siempre" y un máximo de seis (6) correspondiente a "nunca". El nivel de adherencia fue obtenido por el cociente entre la suma de los valores de cada elemento y el número total de elementos. Así, cuanto más alto es el valor obtenido, mayor es el nivel de adherencia. La clasificación de los individuos en "adherentes" y "no adherentes" se realizó de acuerdo a los siguientes valores: entre 1 y 3, inclusive, los individuos fueron considerados "no adherentes", entre 4 y 6, fueron considerados "adherentes". Esta escala se utiliza para medir la adherencia al tratamiento en general, no específicamente al tratamiento de la diabetes.

3.5. Variable de auto-cuidados en la diabetes

Se aplicó la escala de actividades de auto-cuidados con la diabetes, traducida y validada para la lengua portuguesa⁽⁵⁹⁴⁾, a través de entrevistas, de modo a obtener el nivel de adherencia a los auto-cuidados. La escala fue parametrizada en días de semana, en una escala de cero (0) a siete (7), correspondientes a las conductas adoptadas por las personas en los últimos siete días. El hábito de fumar se consideró por separado de otras variables, ya que fueron codificados de manera diferente. Siete dimensiones fueron utilizadas en la escala: alimentación general, alimentos específicos, actividad física, control de glucosa en la sangre, cuidado con los pies, la medicación y los hábitos de fumar. El nivel de participación en auto-cuidados, fue obtenido por el cociente entre la suma de los elementos de cada dimensión y el número total de artículos de la misma. Los resultados (promedio) se expresaron en días por semana.

3.6. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa *SPSS Statistic*, versión 17.0 para Windows. Los valores fueron considerados como estadísticamente significativos para $p < 0.05$. Las variables cuantitativas fueron presentadas como media (\pm desviación estándar) y las cualitativas, nominales y ordinales como porcentajes. Se utilizaron los testes, *t* de *Student*, para contrastar hipótesis sobre medias, el test no paramétrico Chi-cuadrado (χ^2) para evaluar las variables nominales y ordinales. En los casos de una frecuencia inferior a 5 de una de las variables se utilizó el test exacto de Fisher.

Los resultados de la fase I no serán objeto de descripción pormenorizada, a penas serán presentados los datos relevantes para una mejor comprensión del protocolo de intervención.

Fase II – Ensayo exploratorio

El objetivo de la fase II fue la descripción de los componentes y las variables de intervención, así como el diseño de un protocolo viable de intervención. Tras la revisión de la literatura (fase preclínica) y los resultados de la fase I, fue posible evaluar las necesidades de la intervención. Así, la intervención fue basada en:

3.7. Estrategias educativas

La educación de los pacientes fue basada en modelos y teorías de autorregulación del comportamiento como la autoeficacia⁽⁶⁰⁰⁻⁶⁰³⁾ y autodeterminación^(604, 605), bien como en la educación terapéutica del paciente⁽⁶⁰⁶⁾, con el objetivo del cambio de comportamientos de riesgo de los pacientes. La educación de los pacientes tenía también el objetivo de enseñar habilidades, competencias y el proceso de utilización correcta de su farmacoterapia, de modo a aumentar sus conocimientos con relación a sus patologías y su terapéutica farmacológica, para que ellos se responsabilizasen y presentasen un papel activo en sus cuidados de salud, en la gestión de su patología y respectiva farmacoterapia. El plan educacional de estos pacientes tuvo en cuenta la condición clínica y funcional de cada paciente, la duración de la enfermedad (diabetes), la presencia de complicaciones y otras comorbilidades, bien como su estado físico, cognitivo, psicológico y social. Factores que presentan una grande heterogeneidad en los pacientes diabéticos mayores⁽⁶⁰⁷⁾.

Así, la intervención educativa de los pacientes diabéticos tenía el propósito de que los pacientes pudieran adquirir y/o mantener sus habilidades, competencias, conocimiento y comportamientos necesarios para la gestión de su salud (auto-cuidados), aumentando su capacidad de realizar las tareas necesarias y la capacidad y autonomía de decidir sobre sí mismos relativamente a los cuidados con su patología (Figura 19). Considerando que cada paciente era un individuo único con relación a sus necesidades, la intervención educativa de los pacientes fue individualizada teniendo en cuenta el paciente y sus carencias educativas. Además, los pacientes con terapéutica insulínica han incluso recibido educación sobre insulino terapia en grupo (1 sesión, con

duración de dos horas), con el objetivo de, no solo mejorar sus conocimientos con relación al tema, sino también de compartir experiencias entre ellos como estrategia de mejorar su autoeficacia y autodeterminación.

3.8. Estrategias para la gestión de la farmacoterapia

La gestión de la farmacoterapia es un proceso sistemático de recogida de información individualizada del paciente evaluando su terapéutica farmacológica, de modo a identificar y priorizar problemas relacionados con la farmacoterapia, criando un plan de cuidados para su resolución. Esta puede considerarse como parte integrante de la atención farmacéutica (*pharmaceutical care*), una práctica donde el farmacéutico trabaja directamente con el paciente y otros profesionales de salud, utilizando intervenciones destinadas a mejorar los resultados de la farmacoterapia. El objetivo de la gestión de la farmacoterapia es optimizar los resultados terapéuticos mediante la mejoría del uso de los medicamentos^(576, 579, 608, 609).

Las estrategias para la gestión de la farmacoterapia han objetivado la evaluación y el control de la necesidad, efectividad y seguridad de la terapéutica farmacológica del paciente, manteniendo o mejorando la adherencia al tratamiento. La meta principal de la intervención al nivel de la gestión de la farmacoterapia fue la optimización del tratamiento farmacológico del paciente de modo a mejorar su condición clínica y sus resultados clínicos, disminuyendo la morbi-mortalidad relacionada con la utilización inadecuada de los medicamentos y el no control, principalmente de los parámetros cardiometabólicos, como la glucemia. La meta principal de la intervención ha tenido en cuenta también los elementos necesarios a la toma de decisión utilizados para determinar los esfuerzos apropiados para afrontar el objetivo terapéutico, basado en las recomendaciones de Ismail-Beigi y colegas⁽⁶¹⁰⁾. Atendiendo a que es importante individualizar los objetivos terapéuticos en la diabetes, principalmente el objetivo de la HbA_{1c}, y sobre todo en pacientes diabéticos mayores, se debe tener en cuenta aspectos que puedan ayudar a entender mejor el paciente que es sujeto de intervención y diseñar una intervención adecuada al paciente (Figura 19). Como

recomendado, la intervención educativa y de gestión de la farmacoterapia ha tenido en cuenta los deseos del paciente, sus creencias y valores, y ha permitido una participación activa del paciente en todo el proceso.

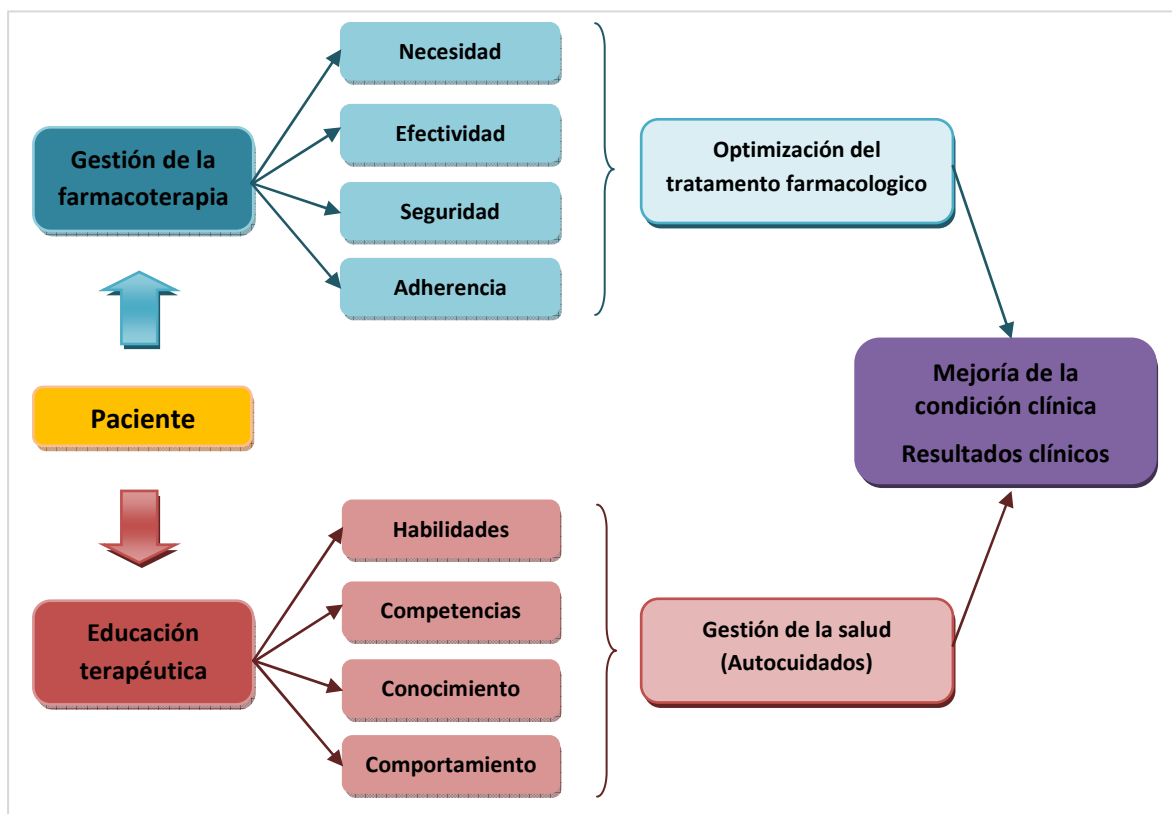


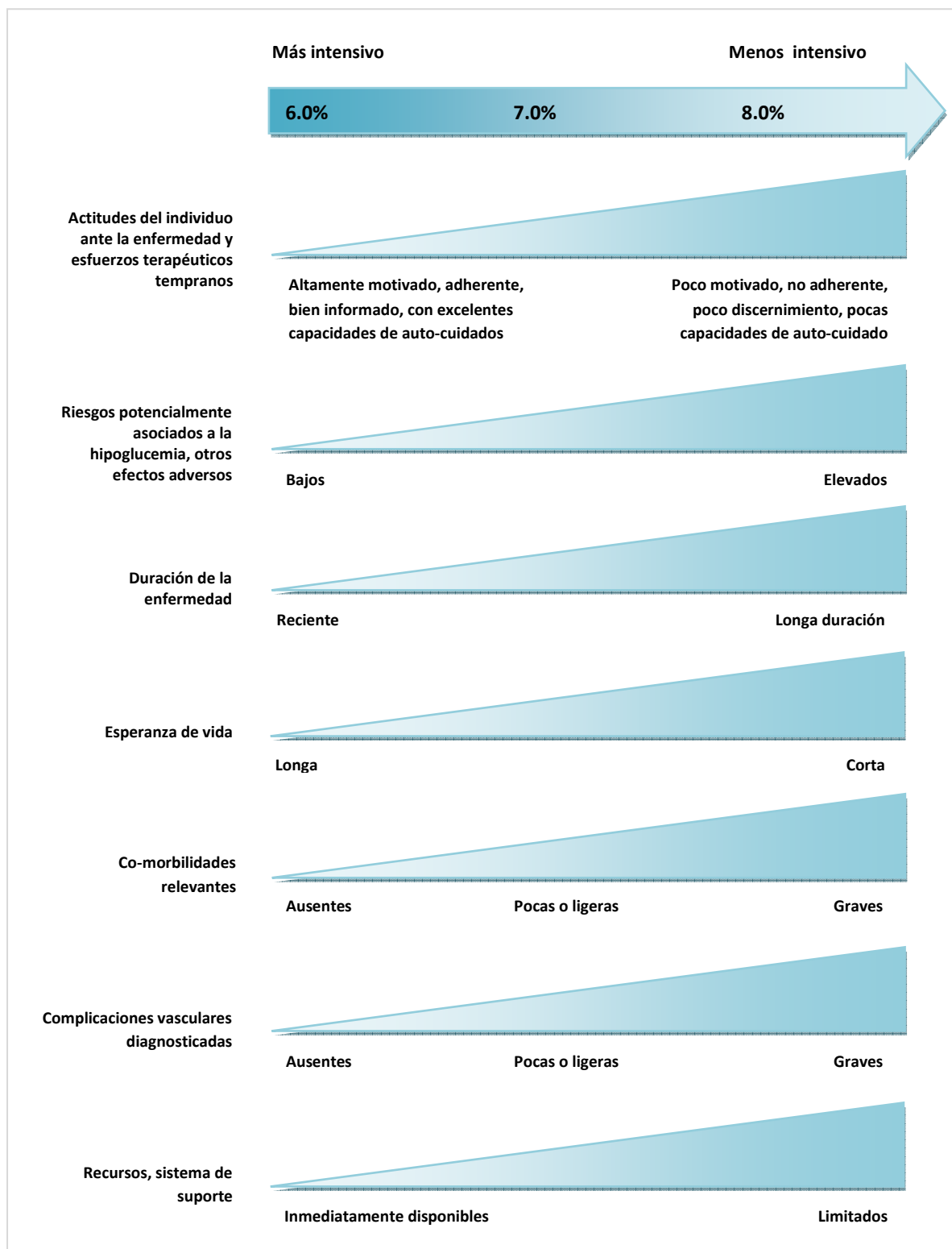
Figura 19 – Resultado de las estrategias educativas y de gestión de la farmacoterapia en la intervención.

3.9. Desarrollo de la recogida de datos

En este trabajo, la metodología adoptada para la gestión y seguimiento de la farmacoterapia del paciente fue la metodología desarrollada por Cipolle, Strand y Morley⁽⁵⁷⁴⁾. Para documentar la intervención, fue entonces diseñado un documento para recorrer los datos de la misma, basado en la metodología referida.

Los resultados de la fase preclínica y fase I permitieron además definir la población a ser intervenida, el método de selección de los pacientes y las variables a evaluar, con el fin de lograr una intervención consistente. Así, el protocolo del estudio fue definido

para pacientes diabéticos tipo II, mayores (≥ 65 años), con seguimiento de al menos 6 meses en la clínica y con su patología no contralada o con necesidades de intervención según el médico especialista. Los pacientes mayores son la mayoría de los pacientes de la Clínica de Diabetes, según los resultados obtenidos, y las *guidelines* del Grupo Europeo de Trabajo en Diabetes en Pacientes Mayores (≥ 70 años) recomiendan que el tratamiento de estos pacientes sea basado en la evaluación del beneficio/riesgo de la intervención en el paciente, considerando, no obstante, los factores como la vulnerabilidad a la hipoglucemia, las habilidades para los auto-cuidados, la presencia de otras patologías, el estado cognitivo y la esperanza de vida. Refiere también que la educación estructurada debe estar disponible para todos los pacientes diabéticos mayores y debe de ser adecuada para este rango de edades⁽⁶¹¹⁾. La educación terapéutica en pacientes mayores es importante debiendo de ser individualizada y tener en cuenta la diversidad clínica y funcional característica de esta población⁽⁶⁰⁷⁾. La educación y gestión de la farmacoterapia es también importante en los pacientes diabéticos mayores porque estos pacientes presentan un mayor riesgo de reacciones adversas a los medicamentos, relacionadas con las alteraciones en la farmacocinética y la farmacodinamia. Estas alteraciones pueden traducirse en un mayor riesgo de hipoglucemia, en una necesidad de disminución de dosis de los medicamentos o una mayor atención a la función renal para minimizar los efectos secundarios de los medicamentos. La polifarmacia y la complejidad de los regímenes terapéuticos aumentan también la probabilidad de resultados clínicos negativos (Figura 20)⁽⁶¹²⁾. Todos estos factores justifican un servicio específico de gestión y educación terapéuticas en pacientes diabéticos mayores.



Las zonas de mayor preocupación relativamente a los dominios específicos están representadas en la posición de la rampa. Consecuentemente, las características o problemas con una tendencia para la izquierda justifican un esfuerzo más riguroso para reducir la HbA_{1c}, mientras las características de la derecha son compatibles con esfuerzos menos rigurosos⁽²⁴⁴⁾.

Figura 20 – Representación gráfica de los elementos necesarios a la toma de decisiones, utilizados para determinar los esfuerzos apropiados para alcanzar los objetivos terapéuticos (glucémicos) [Adaptado de⁽²⁴⁴⁾].

La intervención se desarrolló en el domicilio de los pacientes, con excepción de la primera y última consultas que se han realizado en la Clínica de Diabetes. La mayoría de los servicios de atención farmacéutica descritos en la literatura son servicios prestados en farmacias o en hospitales/cuidados de salud primarios, no en el hogar del paciente⁽⁶¹³⁾. Algunos estudios han evaluado la eficacia de visitas domiciliarias en pacientes mayores, por profesionales de salud, a través de actividades de promoción de la salud, y han demostrado que estas actividades pueden ofrecer beneficios clínicos en diferentes dimensiones de la salud, y reducir la mortalidad y la admisión en instituciones de asistencia médica a largo plazo. Sin embargo, no es claro, a partir de los estudios disponibles, identificar claramente cuál de los componentes de una intervención compleja tendrán mayores beneficios individuales en los pacientes mayores⁽⁶¹⁴⁻⁶¹⁶⁾. La promoción de la salud en ancianos en ambiente domiciliario deberá involucrar un conjunto de actividades de cuidados socio-sanitarios desarrollados con la finalidad de detectar alteraciones, valorar la salud dar soporte y soluciones a los problemas derivados de las diversas patologías, para que el anciano y su familia se sientan orientados y confortados, auxiliándolos en el auto-cuidado⁽⁶¹⁷⁾. Con este objetivo, el protocolo de intervención fue diseñado para la promoción de la salud tras la educación y gestión de la farmacoterapia en pacientes diabéticos mayores, sin olvidar su familia, amigos u otros cuidadores en todo el proceso.

Las fases previas han contribuido para desarrollar también el documento de recogida de datos de los pacientes tras los objetivos trazados para la intervención y para la evaluación de la eficacia del servicio (Apéndice B). Este documento estaba dividido en 14 secciones:

- *Sección I* – Datos personales;
- *Sección II* – Datos clínicos;
- *Sección III* – Estilo de vida;
- *Sección IV* – Parámetros cardiometabólicos;
- *Sección V* – Conocimiento sobre la diabetes;
- *Sección VI* – Escala de auto-eficacia;
- *Sección VII* – Escala de auto-determinación;

- *Sección VIII* – Actitudes con la diabetes;
- *Sección IX* – Apoyo familiar y amigos;
- *Sección X* – Escala de factores sociales y personales;
- *Sección XI* – Escala de adherencia a los tratamientos;
- *Sección XII* – Escala de adherencia a los auto-cuidados;
- *Sección XIII* – Índice de complejidad de la farmacoterapia;
- *Sección XIV* – Perfil farmacoterapéutico.

En las secciones se evaluaron diferentes variables que parecían importantes para el estudio, a través de preguntas relevantes e instrumentos traducidos y validados para la lengua portuguesa. El documento fue sometido a un pre-test durante los meses de septiembre y octubre de 2011, realizado en 10 pacientes diabéticos mayores, con el fin de percibir la debilidad del mismo. La aplicación del documento de recolección de datos se llevó a cabo a través de entrevistas, sin embargo, algunas de las variables se obtuvieron a través de la historia del paciente, por el acceso a sus procesos clínicos. La consulta del proceso clínico del paciente ha sido debidamente autorizada por el director de la clínica. Después de analizar los resultados de la prueba previa, se elaboró el instrumento definitivo (Apéndice C). En realidad, el documento inicial ha demostrado una debilidad esperada: era muy largo y cansaba los pacientes. Además, las escalas utilizadas para evaluar parámetros como, el conocimiento de la diabetes (sección V), la auto-eficacia (sección VI), la autodeterminación (sección VII) y las actitudes con la diabetes (sección VIII), han demostrado presentar un lenguaje muy elaborado y la mayoría de los pacientes no comprendía la pregunta o presentaba dificultades en la respuesta. Por lo tanto, estas fueron secciones retiradas del documento de evaluación o, en el caso del conocimiento sobre la diabetes (sección V), adaptada a la realidad de los pacientes. La evaluación del apoyo familiar y de los amigos (sección IX), bien como la escala de factores sociales y personales (sección X), no han presentado resultados relevantes para el estudio, por lo que también han sido retiradas del documento. Por último, la sección de evaluación de los estilos de vida (sección III) se ha presentado repetitiva comparativamente a la escala de adherencia a los auto-cuidados (sección XII). Una vez que la escala de adherencia a los auto-

cuidados se encuentra traducida y validada para el portugués⁽⁵⁹⁴⁾ y evalúa la globalidad de los auto-cuidados, se decidió mantener la escala de adherencia a los auto-cuidados y retirar la sección de evaluación de los estilos de vida (sección III). El documento de recogida de datos en su versión final, estaba así dividido en ocho secciones:

- *Sección I* – Datos personales;
- *Sección II* – Datos Clínicos;
- *Sección III* – Parámetros cardiometabólicos;
- *Sección IV* – Conocimiento sobre la diabetes;
- *Sección V* – Escala de adherencia a los tratamientos;
- *Sección VI* – Escala de adherencia a los auto-cuidados;
- *Sección VII* – Índice de complejidad de la farmacoterapia;
- *Sección VIII* – Perfil farmacoterapéutico.

Este documento ha permitido evaluar así todas las variables correspondientes y que están descritas en la tabla XVII.

Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores.

Sección I – Datos Personales	
Edad	La edad, expresado en años completos, se le preguntó directamente al paciente y se confirmó a través de la fecha de nacimiento que aparecía en el proceso clínico del paciente.
Sexo	Los sujetos fueron considerados para ambos los sexos, masculino y femenino, a través de la relación en el nombre del paciente y la confirmación de la investigadora.
Estado civil	El estado civil se clasificó como <i>casadas/pareja de hecho</i> , para todas las personas que estaban casadas o vivían con un compañero, <i>viudo(a)</i> , <i>soltero(a)</i> o <i>divorciado(a)</i> , según constaba en el proceso clínico y se confirmó a través de pregunta al paciente.
Hogar	Para el hogar, definido como un grupo de personas unidas por lazos de parentesco, matrimonio u otros que vivan en situación económica común, se consideraron los individuos que viven solos, con familiares o con otras personas. Los que reportaron que vivían con parientes o con otras personas han sido preguntadas por el número de personas con quienes vivían, con exclusión del propio paciente. Por lo tanto, se calculó el número de personas en el hogar.
Ocupación	Fueron considerados 5 categorías profesionales. Se incluyeron en la categoría de los <i>jubilados</i> , todos los individuos que reportaron ya no participar en cualquier actividad lucrativa y que recibían una pensión mensual del Estado. Fueron considerados como <i>desempleados</i> , las personas que, a pesar de ser activas en el momento de la recogida, no trabajaban en ninguna ocupación lucrativa, pudiendo o no estar recibiendo un subsidio del Estado. Los individuos <i>activos que operaban su propio negocio</i> o ejercían una profesión de forma independiente, teniendo o no a su servicio demás personas y que poseían los medios de producción y son responsables por estos, fueron considerados como trabajadores autónomos. Las personas <i>activas que realizaban una actividad bajo la autoridad y dirección de otros</i> , en virtud de un contrato de trabajo, que les da el derecho de remuneración fueron consideradas como empleados por los demás. Como <i>ama de casa</i> , se consideraron todas las personas que se dedicaban directamente al cuidado de su propia casa, no ejerciendo ninguna actividad paralela, remunerada o no. Los individuos que no presentaban ninguna característica descrita anteriormente, se consideraron como <i>otro</i> .
Formación académica	Considerado como el nivel de escolaridad descrito por el paciente. Así, se consideraron: individuos <i>incapaces de leer o escribir</i> , personas en el <i>primer ciclo</i> de estudios, incluidos los que, sin ser capaces de leer, podrían al menos firmar su nombre, y los que habían asistido al primer ciclo, teniendo o no completado el mismo. En las demás categorías fueron consideradas las personas que declaraban tener el <i>segundo ciclo</i> (6 años de estudio), el <i>tercer ciclo</i> (9 años), o la <i>educación secundaria</i> (12 años de estudio), pudiendo estos ciclos estar completos o no. Las personas con títulos universitarios, máster o doctorado, se consideraron con títulos de <i>educación superior</i> . A los individuos clasificados como no sabiendo leer ni escribir, se les preguntó si entendían alguna información escrita, como aquella que normalmente se escribe en las cajas. La respuesta a la pregunta era dicotómica (sí/no).

Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores. (cont.)

Sección I – Datos Personales (cont.)	
Cuidadores	Evaluación de la existencia de cuidadores de los pacientes diabéticos. Se clasificó como <i>autónomo</i> el paciente que no presentaba cualquier cuidador o como <i>dependiente</i> aquello que presentaba cuidadores. A los pacientes con cuidadores aún se preguntó quién era(n) su(s) cuidador(es): <i>familiares con quién vivían; familiares que no residían en su hogar pero prestaban auxilio en los cuidados con la diabetes o una empresa prestadora de cuidados de salud.</i>
Apoyo en el cuidado con la diabetes	Se evaluó cual era la persona que más ayudaba el paciente en los cuidados con la diabetes, cuando el paciente no hubiera sido considerado como autónomo. El objetivo fue percibir si el paciente tenía apoyo de una persona en los cuidados con la diabetes. Solo fue posible una opción de respuesta, correspondiente a la persona más relevante en los cuidados: <i>marido/mujer; otro familiar; amigos; médico; enfermero(a); otro profesional de salud; nadie.</i>
Dificultades	Fueron consideradas las dificultades físicas más comunes en los pacientes mayores: <i>auditivas; visuales; de movilidad</i> pero no postrado en cama o de movilidad y postrado en cama.
Sección II – Datos clínicos	
Familiares con diagnóstico de diabetes	Fue considerada la existencia de familiares directos, en primer y segundo grado (<i>padre/madre; hermano/a; hijo/a; tío/tía; primo/a; otro</i>) y el tipo de diabetes diagnosticada en estos parientes (<i>diabetes tipo 1; tipo 2 o no sabe</i>).
Tiempo de diagnóstico	El período de tiempo con diagnóstico de la diabetes del paciente fue preguntado y luego se confirmó en el proceso clínico; se expresó en años el tiempo de diagnóstico de los pacientes.
Otros problemas de salud	Se ha considerado otros problemas de salud distintos de las complicaciones macro y microvasculares derivadas de la diabetes o no, presentes en el proceso clínico y con diagnóstico clínico consistente. Fueron consideradas los problemas de salud siguientes: <i>hipertensión arterial; dislipemia; reflujo gastroesfágico; úlcera péptica; asma; osteoartritis; depresión; ansiedad; enfermedad de la tiroide y cataratas</i> , porque son enfermedades de alta prevalencia. Todas las otras patologías fueron vistas como <i>otra</i> y se describió su nombramiento.
Complicaciones de la diabetes	Complicaciones macro y microvasculares descritas por la <i>American Diabetes Association</i> ⁽²⁵⁹⁾ fueron consultadas en el proceso clínico de cada paciente y consideradas cada vez que había un diagnóstico clínico específico de la misma. Fueron consideradas las siguientes complicaciones: <i>retinopatía; neuropatía/pie diabético; nefropatía diabética; infarto agudo del miocardio; accidente vascular cerebral o otra.</i>
Sección III – Parámetros cardiometabólicos	
Peso actual	Se consideró el peso en kilogramos (kg), grabado en el día de la recogida de datos.
Altura	Se consideró la altura en centímetros (cm), medida a través de un estadiómetro vertical, en el día de la consulta.

Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores. (cont.)

Sección III – Parámetros cardiometabólicos (cont.)	
Índice de Masa Corporal (IMC)	El IMC fue calculado como la relación entre el peso real (kg) y la altura, reducida a la unidad de metros (m) cuadrados, según la fórmula: $IMC = \frac{Peso (Kg)}{[Altura (m)]^2}$. La clasificación utilizada para la definición de índice de masa corporal, fue la clasificación recomendada por la OMS (Tabla XIII) ⁽⁵⁹⁵⁾ .
Perímetro de la cintura	Perímetro de la zona abdominal, en centímetros (cm), medido en el día de la consulta. La clasificación utilizada es la definida por la Federación Internacional de Diabetes ⁽⁵⁹⁶⁾ , para la población de Europa, donde los parámetros considerados normales fueron: perímetro ≤ 94 cm para los hombres y ≤ 80 cm para las mujeres.
Presión arterial	<p>Se consideró el valor de la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) medida en el día de la consulta. Se midió, por lo menos dos veces, con un intervalo mínimo entre ellas de dos minutos y se registró el valor más bajo de presión arterial sistólica y diastólica. Fue considerada una tercera medición en los casos donde se ha registrado una gran discrepancia entre los dos valores iniciales medidos⁽⁶¹⁸⁾.</p> <p>La norma actualmente en vigor en Portugal⁽⁵⁷²⁾, indica un objetivo terapéutico de presión arterial sistólica de 130mmHg y una presión arterial diastólica de 80mmHg. Esta fue la clasificación utilizada, aun que existan objetivos terapéuticos más recientes, recomendados por la <i>European Society of Hypertension/European Society of Cardiology</i> (ESH/ESC), de 2013, los valores para el objetivo terapéutico de la presión arterial utilizados fueron los que estaban en vigor en el período de estudio, en Portugal. Los valores recomendados por la ESH/ESC son de 140mmHg para la presión arterial sistólica y 80mmHg para la presión arterial diastólica, valores relativamente más elevados que los utilizados en el estudio⁽⁶¹⁹⁾.</p>
Perfil lipídico	<p>Se consideró la clasificación recomendada por la Dirección General de la Salud Portuguesa⁽⁵⁷²⁾, para los valores (mg/dL) de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, y los triglicéridos siendo considerados como controlados los pacientes con valores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Colesterol total</i> $\leq 190\text{mg/dL}$ - <i>Colesterol LDL</i> $\leq 100\text{mg/dL}$ - <i>Colesterol HDL</i> $\geq 40\text{mg/dL}$ (hombres) y $\geq 46\text{mg/dL}$ (mujeres) - <i>Triglicéridos</i> $\leq 150\text{mg/dL}$ <p>Estos valores son también los valores recomendados por las <i>guidelines</i> europeas más recientemente publicadas⁽⁶²⁰⁾.</p>

Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores. (cont.)

Sección III – Parámetros cardiometabólicos (cont.)	
Perfil glucémico	<p>Se consideró la clasificación recomendada por la Dirección General de la Salud (DGS) Portuguesa⁽⁵⁷²⁾, para los valores (mg/dL) de la glucemia en ayunas. Para valores <70mg/dL fue considerado valor de <i>hipoglucemia</i>, para valores entre 70 y 130mg/dL, fue considerado como <i>normal</i> y valores de glucemia por encima de 131mg/dL fue considerada <i>hiperglucemia</i>. El valor de HbA_{1c} referido en la norma de la DGS es de 6.5%, todavía en la literatura^(612, 620, 621), y en la nuevas recomendaciones nacionales de la Sociedad Portuguesa de Diabetología (SPD)⁽²⁴⁴⁾ se refiere que, para pacientes mayores, los valores de HbA_{1c} deben de ser individualizados y tener en cuenta el mayor riesgo de hipoglucemia en los ancianos diabéticos. Por lo tanto, y principalmente para la estadística, fueron considerados la siguiente clasificación para la hemoglobina glicosilada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 7.0% - <i>Excelente</i> (controlado); - 7.0-7.5% - <i>Muy bueno</i> (controlado); - 7.5%-8.0% - <i>Bueno</i> (controlado); - > 8.0% - No controlado.
Péptido C	<p>Fue evaluado el valor del Péptido C con el objetivo de estimar la producción endógena de insulina del paciente. Valores $\leq 0.5ng/dL$ fueron considerados para la ausencia de producción de insulina. Este fue el límite presentado por el laboratorio de análisis clínicos donde los pacientes hicieron los análisis y alguna de la literatura existente⁽⁶²²⁾.</p>
Sección IV – Conocimiento sobre diabetes y su tratamiento	
Conocimiento sobre diabetes y su tratamiento	<p>Fue evaluada la percepción de los pacientes relativamente a sus conocimientos sobre la diabetes y su tratamiento. La escala utilizada fue adaptada a la realidad de los pacientes diabéticos mayores portugueses a partir de una escala desarrollada por el <i>The Michigan Diabetes Research and Training Center</i>, de la Universidad de Michigan (Estados Unidos), presente en el “Perfil de Cuidados con la Diabetes” (<i>Diabetes Care Profile – DCP</i>)⁽⁶²³⁾.</p> <p>A los pacientes se les preguntó como clasificaría su conocimiento con relación a los varios aspectos de la diabetes y su tratamiento, en una escala de 1 a 5 puntos (1–conocimiento muy bajo; 2–conocimiento bajo; 3–buen conocimiento; 4–conocimiento muy bueno; 5–conocimiento excelente). Los ítems evaluados (12 ítems) fueron, el conocimiento del pacientes relativamente a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos los cuidados con la diabetes; - Como manejar el stress; - La dieta para controlar la glucemia; - El ejercicio físico en la diabetes; - Los medicamentos que toma; - Como interpretar los resultados de las mediciones de la glucemia - Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; - La prevención y tratamiento de los niveles elevados de glucemia; - La prevención y tratamiento de los niveles bajos de glucemia; - La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; - Los cuidados con los pies; - Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia.

Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores. (cont.)

Sección V – Adherencia a la farmacoterapia	
Adherencia a la farmacoterapia	<p>Se ha evaluado la adherencia a la farmacoterapia a través de una medida, validada para la lengua portuguesa, la Medida de Adherencias a los Tratamientos (<i>Medida de Adesão aos Tratamentos</i> – MAT)⁽⁵⁹³⁾. Esta medida mide los niveles de adherencia al tratamiento farmacológico, respondiendo a siete preguntas en un escala de <i>Linkert</i>, con un valor mínimo de uno (1), que corresponde a “siempre” y un valor máximo de seis (6), que corresponde a “nunca”. El nivel de adherencia medio del paciente fue obtenido por el cociente entre la suma de los valores de cada elemento y el número total de elementos, pudiendo asumir valores entre uno (1) y seis (6). Los valores del nivel fueron después clasificados como: 1 – Nao adhiere totalmente; 2 – no adhiere; 3 – adhiere mínimamente; 4 – adhiere parcialmente; 5 – adhiere bastante; 6 – adhiere completamente⁽⁶²⁴⁾. La adherencia de los pacientes a su farmacoterapia fue, después, confirmada a través de la comunicación del auto-adherencia por el propio paciente (<i>Test de Haynes-Sackett</i>). El Test se basa en preguntar al paciente sobre su adherencia a la farmacoterapia y se divide en dos partes: en la primera parte no se pregunta de forma directa al paciente sobre la toma de los medicamentos, se crea un ambiente adecuado de conversación y se le comenta al paciente la dificultad de los pacientes para tomar sus medicamentos (“la mayoría de los pacientes tienen dificultades en tomar todos sus medicamentos”); en la segunda parte se hace la pregunta: “¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?”. Cuando la respuesta es afirmativa, se considera el paciente no adherente, se buscan las causas de la no adherencia y se pueden utilizar las intervenciones necesarias. Cuando la respuesta del paciente es negativa, posiblemente puede no estar diciendo la verdad y entonces se insiste haciendo otras preguntas: “¿Cómo los toma?”, (todos los días, muchos días, algunos días, pocos días o raramente), y al final se realiza la última pregunta/reflexión “Muchas personas tienen dificultades en seguir los tratamiento, dígame cómo le va a usted!”. Los pacientes han sido clasificados como adherentes siempre que el porcentaje de cumplimiento fue entre 80-110%^(625, 626).</p>
Sección VI – Adherencia a los auto-cuidados	
Adherencia a los auto-cuidados	<p>Los auto-cuidados en la diabetes pasan directamente por la educación de los pacientes diabéticos en el sentido de prevenir la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad y incluye numerosas áreas como la nutrición, actividad física, control de la glucemia, la terapia farmacológica y manejo de los síntomas de la enfermedad^(561, 627, 628).</p> <p>La adherencia a los auto-cuidados fue evaluada a través de una escala de actividades de auto-cuidados con la diabetes, traducida y validada para la lengua portuguesa. La escala es dividida en días por semana, en una escala de cero (0) a siete (7), correspondientes a las conductas adoptadas por las personas en los últimos siete días de la semana, con relación a la alimentación, actividad física, control de la glucosa en el sangre, cuidados con los pies y la toma de la medicación. El nivel de adherencia a los auto-cuidados, se obtiene por el cociente entre la suma de los elementos de cada dimensión y el número total de artículos de la misma. Los resultados (media) se expresan en días por semana. En esta escala, los hábitos tabáquicos fueron considerados separadamente de las restantes variables porque no están codificados del mismo modo y por lo tanto no pudrían ser parametrizados de la misma forma que las restantes componentes. Así, fue considerado para efectos de análisis la proporción de fumadores y el valor promedio de cigarrillos al día⁽⁵⁹⁴⁾.</p>

Tabla XVII – Variables evaluadas en el documento de recogida de datos de los pacientes diabéticos mayores. (cont.)

Sección VII – Complejidad de la farmacoterapia	
Complejidad de la farmacoterapia	<p>La complejidad de la terapéutica puede definirse como las múltiples características del régimen terapéutico prescrito al paciente, expresamente el número de medicamentos diferentes en el esquema, el número de dosis por día, el número de unidades por dosis, el número total de dosis por día y las relaciones de la dosis con la alimentación⁽⁶²⁹⁻⁶³²⁾. Este es un factor ya identificado en la no adhesión a la terapéutica, expresamente en enfermedades crónicas y comorbilidades, teniendo como consecuencia el mal control de las patologías^(633, 634).</p> <p>La complejidad de la terapéutica fue evaluada tras un instrumento de medida, traducido, adaptado y validado para el portugués del <i>Medication Regimen Complexity Index</i> (MRCI)⁽⁴⁷¹⁾. Este índice se encuentra dividido en 3 secciones que corresponden a las informaciones sobre el medicamento, las informaciones sobre la frecuencia de las dosis e informaciones adicionales (horarios específicos, administración con alimentos, por ejemplo), respectivamente. Cada sección fue puntuada a partir de la farmacoterapia del paciente y el índice de complejidad será obtenido por la suma de los <i>scores</i> de las 3 secciones⁽⁶³⁵⁾.</p>
Sección VIII – Perfil farmacoterapéutico	
Perfil farmacoterapéutico	<p>Para la descripción del perfil farmacoterapéutico de los pacientes fueron recogidos todos los medicamentos que los pacientes recibían, incluyendo no solo los medicamentos de prescripción obligatoria, como también los medicamentos de no prescripción y los medicamentos fitoterápicos. Fue recogida en la hoja de registro toda la información de los medicamentos (denominación común internacional, dosis, forma farmacéutica y posología recomendada) y después clasificados según la clasificación farmacoterapéutica del Prontuario Nacional del Medicamento⁽³⁰⁹⁾. Fue también evaluado el grado de conocimiento que el paciente tiene sobre el uso correcto de su medicación: si conoce el nombre y la dosificación del fármaco utilizado; si sabe para qué enfermedad lo utiliza; como lo tiene que utilizar y si conoce las precauciones, contra-indicaciones y reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes, en una clave dicotómica (si/no).</p> <p>A través de la contabilización del número total de medicamentos fue también posible describir la cantidad de pacientes polimedicados, considerando para tal todos los pacientes que recibían cuatro o más medicamentos^(636, 637).</p>

Para llevar a cabo la intervención fue necesario también reunir los recursos humanos y materiales.

3.10. Recursos Humanos

Con relación a los recursos humanos se reunió un equipo multidisciplinar, constituido por: una profesional de farmacia (investigadora), tres médicos especialistas, dos enfermeros, una dietista y un psicólogo. Todo el equipo ha participado activamente en el proceso, una vez que, siempre que era detectada la necesidad de intervención de un profesional de otras áreas por la investigadora, el paciente era citado a una consulta con el profesional adecuado. Además, han participado también dos funcionarias administrativas, que han colaborado en el proceso de citación de los pacientes.

3.11. Recursos Materiales

Con respecto a los recursos materiales, teniendo en cuenta que la intervención ocurrió en el domicilio, fue necesario: un coche, un ordenador e internet portátil posibilitando el acceso a fuentes de información virtuales, y equipamiento portátil para medir la presión arterial (OMRON M10-IT, HEM-7080IT-E). La medición de los parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro abdominal) ocurrió en la primera y en la última consulta de los pacientes (inicio/final del estudio), en la Clínica de Diabetes, utilizando equipamientos ahí existentes. Para medir el peso se utilizó una báscula (OMRON BF511), la talla fue medida a través de un estadiómetro vertical y para el perímetro de la cintura se utilizó una cinta métrica extensible de 2m de largo, con escala milimétrica. Los parámetros metabólicos (perfil glucémico y perfil lipídico) fueron evaluados a través de análisis clínicos, prescritos por el médico a cada tres meses y realizados en un laboratorio certificado.

Finalizada la fase II, el estudio exploratorio, donde se hizo la descripción de los componentes y variables de intervención, se pudo pasar a la fase siguiente, para poder evaluar la intervención.

Fase III – Ensayo clínico controlado

En la fase III el objetivo fue la implantación y evaluación de la intervención totalmente definida tras las fases anteriormente descritas, utilizando un protocolo teóricamente reproducible. Para eso se ha realizado un estudio comparativo experimental controlado, con un seguimiento de 6 meses, mediante encuestas validadas y entrevistas clínicas directas al paciente en su habitación. También se han realizado evaluaciones telefónicas programadas con el paciente para mantenerlo atento al plan de cuidados definido.

Como referido anteriormente, el estudio fue llevado a cabo en la Clínica de Diabetes de la “*Associação para o Estudo da Diabetes Mellitus e Apoio ao Doente Diabético do Algarve*” - AEDMADA (Asociación para el Estudio de la Diabetes Mellitus y Apoyo al Paciente Diabético del Algarve). La asociación es una institución privada de solidaridad social, en la ciudad de Faro, Algarve, Portugal. Esta asociación tiene como objetivo, más allá del estudio de la diabetes, el apoyo a los pacientes diabéticos en el Algarve, con un papel clave en la educación y en el apoyo clínico a los pacientes y sus familiares. Para ello, se creó en 2006, la Clínica de la Diabetes de la AEDAMA, una clínica especializada en el tratamiento y seguimiento de pacientes diabéticos, que ofrece servicios médicos especializados, servicios de enfermería, psicología, podología y dietética. Para poder disfrutar de la atención de la clínica es requerido convertirse en un miembro de la asociación y, así, los pacientes pueden tener acceso a todos los servicios.

Aún que la intervención se haya desarrollado en el hogar de los pacientes, la primera evaluación y la evaluación final de todos los pacientes se ha desarrollado en un despacho de la Clínica de Diabetes, con recurso a material informático, fuentes de información y equipamientos de control de los parámetros cardiometabólicos. En la intervención al domicilio fueron necesarios otros recursos materiales para poder desarrollar el servicio de la mejor forma posible, como un coche y equipamientos de control de los parámetros cardiometabólicos, como referido en la fase II.

3.12. Procedimiento para implementación de la intervención

3.12.1. Población de referencia

La población de referencia estuvo constituida por los pacientes diabéticos tipo 2 (aproximadamente 900 pacientes), que podrían acudir a las consultas periódicas de la Clínica de Diabetes de la AEDMADA.

3.12.2. Población del estudio

- **Criterios de inclusión**

Fueron incluidos pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 65 años de edad con seguimiento de al menos 6 meses en la clínica, y con un valor de hemoglobina glicosilada $\geq 7,5\%$, que aceptaron participar y firmaron el consentimiento libre e informado.

- **Criterios de exclusión**

Fueron excluidos del estudio los pacientes diabéticos tipo 1 y los pacientes diabéticos tipo 2 que presentaron diagnóstico de patologías en estado grave (cáncer, SIDA), con diagnóstico de Alzheimer u otras alteraciones cognitivas que podrían dificultar su comunicación con el investigador y que, en esta situación, no presentasen cuidadores. También fueron excluidos los pacientes que no aceptaron participar en la investigación.

- **Tamaño muestral y procedimiento de muestra**

Para un intervalo de confianza de 5% y un nivel de confianza de 95%, estimando cerca de 250 pacientes mayores de 65 años, socios activos de la AEDMADA, y que cerca de la mitad podrían presentar la $HbA_{1c} \geq 7.5\%$, se ha determinado una muestra de cerca de

94 pacientes. En realidad, inicialmente aceptaron participar en el estudio un total de 90 pacientes que fueron randomizados en un grupo control y en un grupo de intervención por un muestreo sistemático consecutivo, es decir que el intervalo entre los individuos seleccionados era de 1, y por lo tanto presentaban la misma probabilidad de ser seleccionados para uno de los grupos. Se ha garantizado siempre un número de pacientes similar en cada grupo⁽⁶³⁸⁾.

Han llegado al final del estudio 87 pacientes, 44 pacientes en el grupo intervención y 43 pacientes en el grupo control. Los pacientes que no han terminado el estudio (3 pacientes) han justificado su renuncia por indisponibilidad geográfica.

3.12.3. Diseño del estudio

Este fue un estudio comparativo experimental controlado (longitudinal-prospectivo) donde el *grupo intervención* ha recibido un servicio de gestión de la farmacoterapia, asociada a la educación terapéutica individualizada, al domicilio, además de los cuidados de salud habituales, y el *grupo control* ha recibido los cuidados médicos habituales de la consulta.

Una vez indicado por el médico y analizados los criterios de inclusión/exclusión, los pacientes eran contactados para la cita de la primera consulta, y automáticamente randomizados en los grupos control o intervención. En la primera consulta, todos los pacientes, independientemente del grupo donde estaban localizados, han respondido a una encuesta estandarizada (Apéndice C), donde se han recogido todos los datos del paciente y se han medido las variables en estudio. La misma encuesta ha sido aplicada al final del estudio para comparación de los resultados (Figura 21).

El estudio se ha iniciado Enero de 2012 y ha terminado en Enero de 2013, pero el período de estudio del paciente fue de seis meses. Los pacientes del grupo control, que solo han recibido los cuidados habituales en la clínica, han respondido a la encuesta inicial y final (seis meses después) y ha realizado los análisis clínicos iniciales y finales. Los pacientes del grupo intervención, han respondido a la misma encuesta y realizado los mismos análisis clínicos, pero han recibido, al largo de seis meses, en su habitación, educación terapéutica y gestión de su terapéutica. También han recibido

llamadas telefónicas programadas individualmente para mantener el paciente atento al plan de cuidados definido.

El instrumento de recogida de los datos se construyó teniendo en cuenta las variables de interés para el estudio y está descrito en la fase II del estudio. La aplicación del instrumento de recogida de datos se llevó a cabo a través de entrevistas, sin embargo, algunas de las variables se obtuvieron a través de la historia del paciente, por el acceso a sus procesos clínicos. La consulta del proceso clínico del paciente ha sido debidamente autorizada por el director de la clínica.

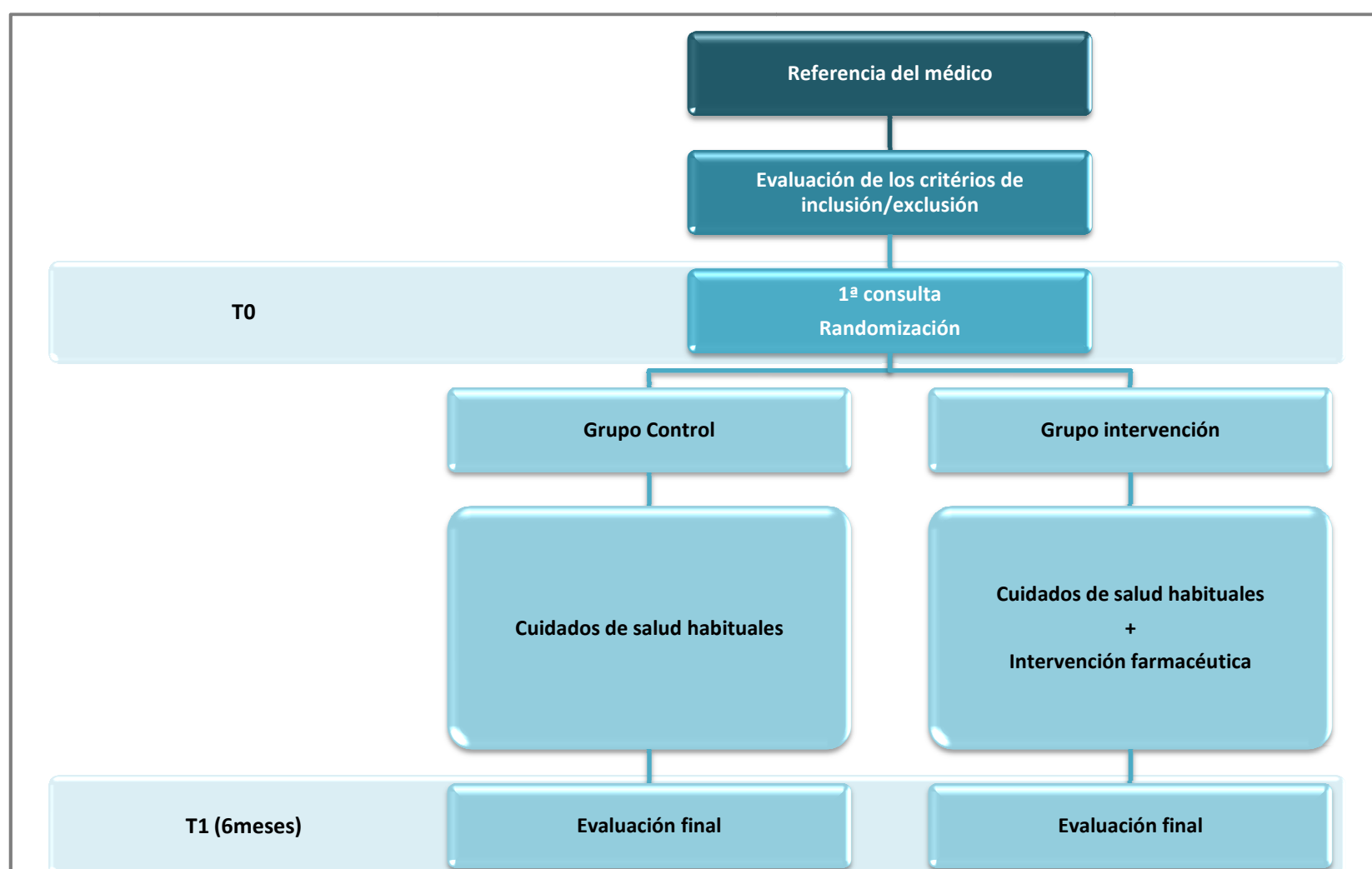


Figura 21 – Esquema del diseño de estudio.

3.12.4. Tratamiento de los grupos

Como referido, los dos grupos evaluados han tenido un tratamiento diferente atendiendo al objetivo del estudio (Tabla XVIII).

Tabla XVIII – Tratamiento de los grupos intervinientes en el estudio.

Grupo Control		Grupo Intervención	
Entrevista inicial (T0)			
Recogida de los datos socio-demográficos y clínicos relativos a su condición.			
Valoración de las cifras de:			
<ul style="list-style-type: none">• Peso, altura, IMC, Perimetro de la cintura• Presión Arterial Sistólica• Presión Arterial Diastólica• Perfil Lipídico (CT, cLDL, cHDL, TG)• Perfil glucémico (glucemia en ayunas y HbA_{1c})• Péptido C			
Evaluación de:			
<ul style="list-style-type: none">• Conocimiento sobre diabetes y su tratamiento• Adherencia a la farmacoterapia• Adherencia a los auto-cuidados• Perfil farmacoterapéutico			
Periodo de estudio (duración de 6 meses)			
Cuidados de salud habituales		Cuidados de salud habituales	
		Intervención farmacéutica:	
		<ul style="list-style-type: none">• Educación terapéutica• Gestión de la farmacoterapia	
Entrevista final (T1)			
Valoración de las cifras de:			
<ul style="list-style-type: none">• Peso, altura, IMC, Perimetro de la cintura• Presión Arterial Sistólica• Presión Arterial Diastólica• Perfil Lipídico (CT, cLDL, cHDL, TG)• Perfil glucémico (glucemia en ayunas y HbA_{1c})• Péptido C			
Evaluación de:			
<ul style="list-style-type: none">• Conocimiento sobre diabetes y su tratamiento• Adherencia a la farmacoterapia• Adherencia a los auto-cuidados• Perfil farmacoterapéutico			

Leyenda: cHDL: *High-density lipoprotein*; cLDL: *low-density lipoprotein*; CT: colesterol total; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IMC: Índice de Masa Corporal; TG: triglicéridos.

Durante el periodo de estudio, con una duración de seis meses, el grupo control solo ha recibido los cuidados de salud habituales en la clínica de diabetes de la AEDMADA. Además, el grupo intervención recibió una intervención farmacéutica que consistía en la educación terapéutica relativa a los cuidados con la diabetes y, principalmente, con los medicamentos de los pacientes, así como en la gestión de la terapéutica farmacológica, es decir que, después de establecido el perfil farmacoterapéutico, se hizo un análisis del mismo y se evaluó la necesidad, seguridad y efectividad de los medicamentos tomados por los pacientes. Durante la intervención se evaluaron las cifras de presión arterial, siempre en condiciones estandarizadas y se analizaron los registros de glucemia capilar de lo paciente, que fueron considerados para la evolución de la educación y gestión terapéutica.

Los análisis clínicos que han permitido valorar las cifras del perfil lipídico, glucémico y del péptido C, se han realizado en un laboratorio acreditado, independiente a la clínica.

3.12.5. Consulta farmacéutica

Una vez asignados los pacientes al grupo intervención y realizada la primera entrevista y los análisis clínicos, los pacientes fueron citados para la primera consulta de intervención mediante su disponibilidad y la disponibilidad de la investigadora. Las consultas de retorno fueron realizadas de acuerdo con las necesidades evaluadas, con un período de seguimiento de 6 meses. Los datos de los pacientes fueron registrados en prontuario específico tras la entrevista inicial, que fue adaptado del prontuario de la metodología de *Pharmaceutical Care* y de la metodología SOAP (acrónimo inglés – datos Subjetivos; datos Objetivos; Apreciación; Plan de acción). En los *datos subjetivos* fue recogida la información proporcionada por el paciente, sus experiencias, como los signos o síntomas, la percepción de la enfermedad, de los medicamentos y de su estilo de vida, sus preocupaciones, sus objetivos terapéuticos por ejemplo); en los *datos objetivos* se describían los datos, es decir, medidas concretas y cuantificables, como los resultados de exámenes auxiliares, de la monitorización de la glucemia o de la presión arterial del paciente; el campo de la apreciación fue descrita la evaluación o

comentarios derivados de los datos obtenidos, es decir, la síntesis y análisis de las notas de los datos subjetivos y objetivos, como posibles resultados clínicos negativos, problemas con la farmacoterapia, sospecha de patología, entre otros; el plan de acción describía los parámetros del tratamiento, los objetivos clínicos y el respectivo plan de actuación y pronóstico (lo que hacer, como hacer y la anticipación de los beneficios de la intervención), como también el registro de una próxima consulta (Apéndice C)^(574, 639, 640).

3.12.6. Evaluación de la intervención

La evaluación de la eficacia de la intervención farmacéutica basada en la educación y gestión de la farmacoterapia en pacientes diabéticos mayores se hizo a través de la evaluación de las variables en estudio antes y después de la intervención, en comparación con los resultados de las mismas variables evaluadas en el grupo control (sin intervención). Así la eficacia fue evaluada mediante la comparación de los resultados iniciales-finales, y entre los grupos, de las siguientes variables:

- Cifras del peso, IMC y perímetro de la cintura;
- Cifras de presión arterial sistólica e diastólica;
- Cifras de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos;
- Cifras de glucemia en ayunas y HbA_{1c};
- Valores del conocimiento de los pacientes sobre la diabetes y su tratamiento;
- Valores de la adherencia a la farmacoterapia;
- Valores de adherencia a los auto-cuidados;
- Valores de la complejidad de la farmacoterapia.

La intervención, y consecuentemente, el servicio de educación y gestión de la farmacoterapia de los pacientes diabéticos, mayores, al domicilio, fue considerada como eficaz, cuando, para cada variable o grupo de variables, existieron resultados estadísticamente válidos a favor del grupo intervención.

3.12.7. Análisis Estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa *IBM SPSS Statistics*, versión 20.0.

Las variables cuantitativas son presentadas como media (\pm desviación estándar), siempre que no presenten valores atípicos, o como mediana o moda en el caso de la presencia de valores atípicos. Las variables cualitativas y ordinales se presentan como proporciones o frecuencias (porcentaje).

La comparación entre los cambios de los resultados en los grupos (antes-después) se realizó según el test *t* de *Student* o test equivalente no paramétrico (*Mann-Whitney test*), siempre que la variable no demostraba normalidad. La comparación entre los cambios de los resultados entre los grupos fue evaluada por el test del Chi-cuadrado (χ^2), por el test *t* de *Student* para muestras pareadas o test equivalente no paramétrico (*Wilcoxon test*), siempre que la variable no demostraba normalidad y conforme el tipo de variable evaluada (cuantitativa o cualitativa). Se consideró un intervalo de confianza de 95% (IC95%) para los testes realizados. La normalidad de las variables fue evaluada, dado el tamaño de la muestra, por el test de normalidad de *Shapiro-Wilk*. Las variables en una escala de *Likert* fueron analizadas estadísticamente como variables cuantitativas, por todas presentaren un numero de categorías superior a 3^(641, 642).

Las diferencias relativas ($\Delta\%$) en las variables cuantitativas, al inicio y al final del estudio, fueron calculadas según la fórmula: $\Delta (\%) = \frac{(xf-xi)}{xi} \times 100$. El resultado final (Δ) es indicativo del aumento o disminución relativa del valor de la variable.

Para todas las variables en estudio que podrían demostrar la eficacia de la intervención, comparativamente con el grupo control, se realizó el test $|d|$ de Cohen, que mide la magnitud del efecto, es decir, el grado en lo cual el fenómeno es presente en la población (la diferencia efectiva en la población). Se ha considerado una pequeña diferencia del efecto para valores de $0.20 \leq |d| < 0.50$, una diferencia media para valores de $0.50 \leq |d| < 0.80$ y una grande diferencia para valores de $|d| \geq 0.80$. La realización del test fue debido a que, solo la significancia estadística de los resultados, podría no ser totalmente verdadera o no demostraba la globalidad del efecto en los grupos⁽⁶⁴³⁾.

3.12.8. Aspectos Éticos

El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki enmendada en Edimburgo en 2000, asegurando la confidencialidad y el anonimato de la identidad de sus participantes, así como la garantía del uso de sus datos solo con fines estadísticos. A los participantes que aceptaron participar en el estudio se les explicó el alcance y el propósito del estudio, así como cualquier otra cuestión planteada, y ellos firmaron un consentimiento informado por sí mismos. Este estudio fue aprobado por la dirección de la *Associação para o Estudo da Diabetes Mellitus e Apoio ao Doente Diabético do Algarve* y por el Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla (Apéndice D) y todos los profesionales de la clínica han sido informados y esclarecidos sobre el estudio.

Capítulo 4

Resultados

Resultados

Fase I – Modelación

Los resultados de la Fase I del estudio fueron presentados en su totalidad en el trabajo desarrollado para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (datos no publicados)⁽⁶⁴⁴⁾. El principal objetivo del trabajo fue caracterizar una muestra de pacientes diabéticos con el fin de definir sus necesidades, conocer los problemas donde intervenir y definir los principales componentes de la intervención a desarrollar. Así, en los resultados de la fase I, apenas serán presentadas las conclusiones del trabajo:

1. En el grupo de pacientes estudiados de la Clínica de Diabetes de la AEDMADA con una edad media de 62 años, la mayoría diagnosticada con diabetes tipo 2 (90.7%), presentaron una distribución semejante entre los géneros. Tenían un nivel educacional diverso y en su mayoría eran económicamente inactivos, casados y viven en familia.
2. En cuanto a comportamientos de riesgo, pocos pacientes se detectaron como fumadores, la mayoría, principalmente los hombres, consumieron alcohol de forma moderada, y el consumo de café también fue elevado, pero con un reparto similar entre el género.
3. Los pacientes que siguieron una dieta recomendada por un profesional de salud fueron cerca del 50%, pero los valores medios de auto-cuidados con la alimentación revelan un bajo cuidado con los hábitos alimentarios.
4. La prevalencia de las complicaciones macro y microvasculares no se revelaron muy elevadas, exceptuando la prevalencia de retinopatía (47%).
5. La mayoría de los pacientes presentaron exceso de peso (pre-obesidad o obesidad) con un IMC medio de 28.40 Kg/m². La media del perímetro abdominal fue de 97.97cm, mostrando casi tres tercios de ellos valores superiores a los recomendados (94cm para los hombres y 80cm para las mujeres).

6. Casi 80% de los pacientes presentaron diagnóstico de HTA y más de la mitad, diagnóstico de dislipemia. La mayoría presentaron los parámetros de PAS y colesterol LDL descontrolados, principalmente los hombres;
7. Alrededor de 67% de los pacientes presentaron síndrome metabólico, con una prevalencia similar entre géneros, aunque fue mayor en los hombres;
8. La mayoría de los pacientes tiene sus valores de glucosa descontrolados, principalmente la glucosa pre-prandial. Cerca de 74% de los pacientes presentaron el valor de HbA_{1C} descontrolado, con un valor medio de HbA_{1C} 7.995%. Un mejor control de este valor fue presentado por los hombres;
9. La media del numero de medicamentos fue de 4.19, presentando casi todos los pacientes niveles elevados de adherencia a los tratamientos;
10. En la escala de auto-cuidados los pacientes parecieron tener una preocupación con su enfermedad, sin embargo, la alimentación y la práctica de ejercicio físico son los dos factores con un menor grado de adherencia;
11. La mayoría de los pacientes tenía la percepción de que la forma como controlan su enfermedad era regular/buena. Los hombres parecen tener una percepción del control más elevada.

Fase II – Ensayo exploratorio

4.1. Descripción de los protocolos de intervención

En la fase II del estudio se han desarrollado los protocolos de intervención farmacéutica para resolver los problemas relacionados con las necesidades de los pacientes (educacionales y de gestión de la farmacoterapia).

Para cada categoría, se describió el problema del paciente y las posibles intervenciones a realizar. Todas las intervenciones fueron individualizadas, es decir que, para cada pacientes, después de evaluado el problema o los problemas para cada categoría, era diseñado un plan de intervenciones adecuadas a las necesidades individuales de los pacientes.

Las categorías evaluadas fueron las siguientes:

- **Auto-cuidados:** ejercicio físico, alimentación y auto-monitorización de la glucemia;
- **Conocimiento y experiencia:** con relación a la enfermedad y con relación al proceso de uso de la medicación y farmacoterapia;
- **Gestión de la farmacoterapia:** necesidad, efectividad y seguridad;
- **Adherencia a la farmacoterapia**

Las figuras siguientes (figura 22 a 33) describen todas las categorías, problemas e intervenciones posibles de implementar considerando las necesidades individuales de los pacientes.

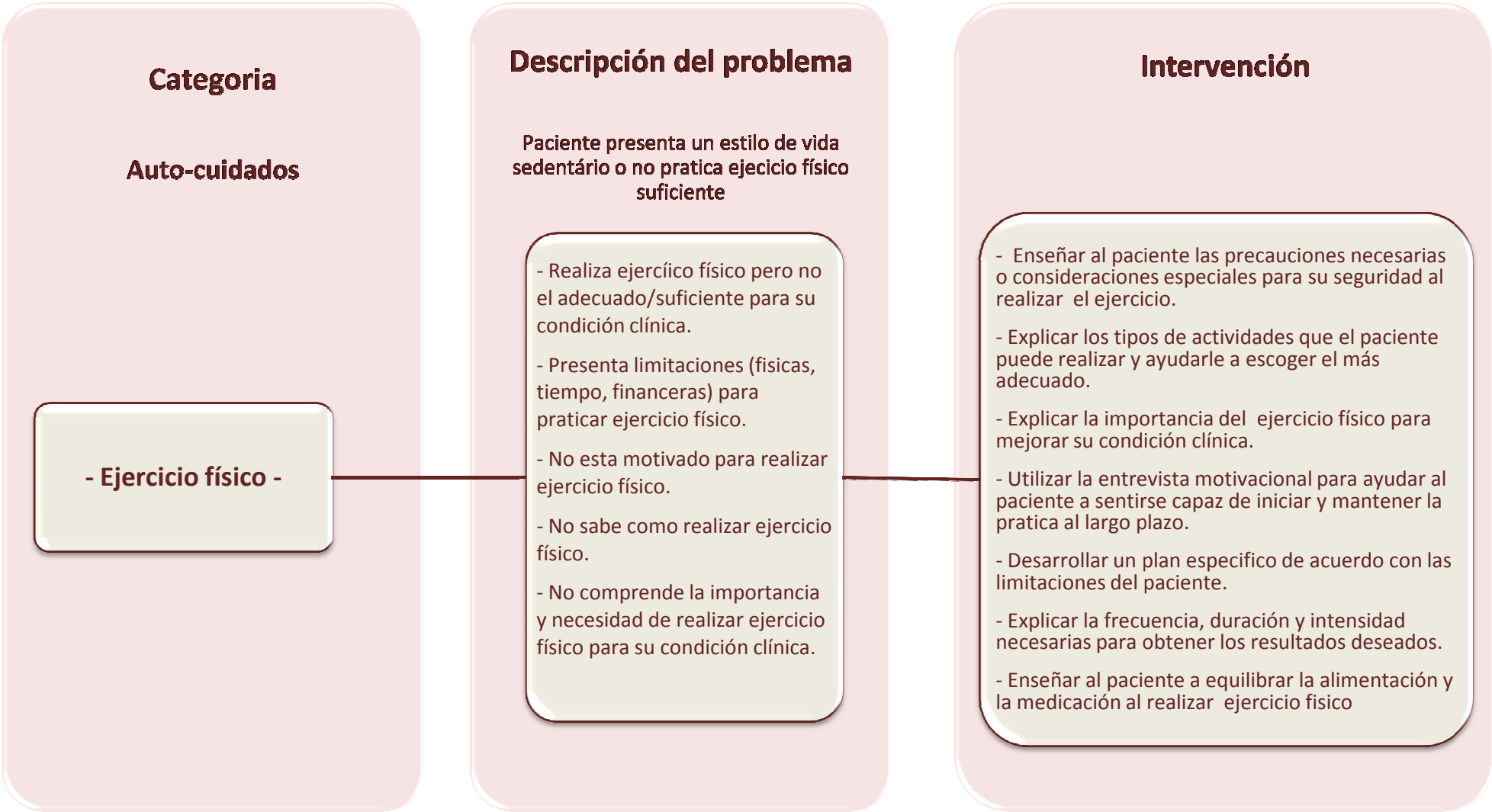


Figura 22 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – Auto-cuidados: ejercicio físico.

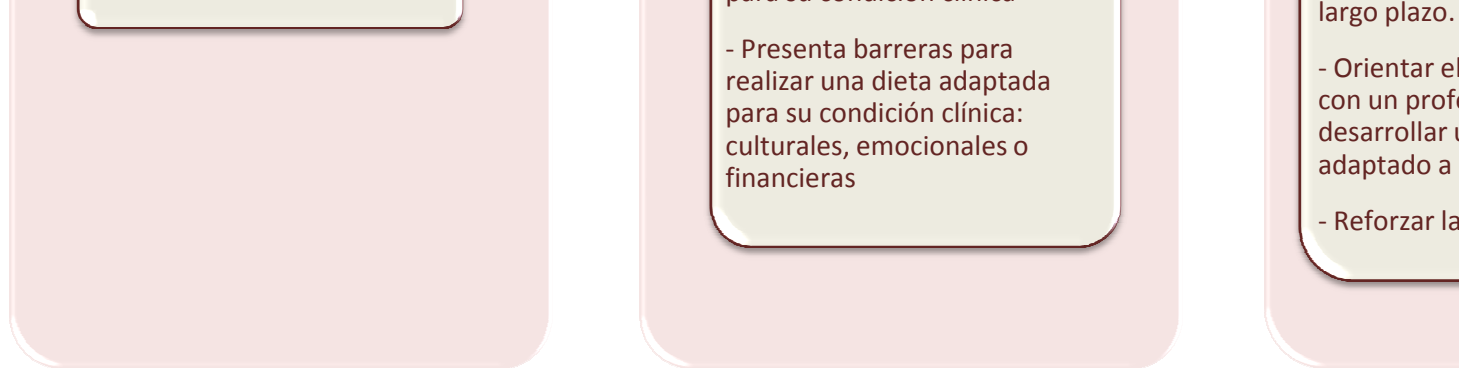


Figura 23 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos – *Auto-cuidado*

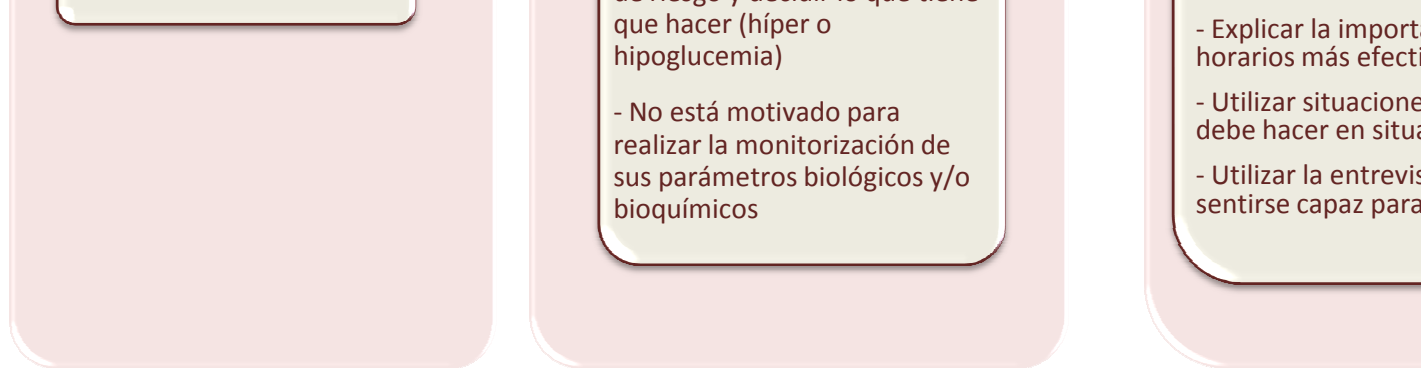


Figura 24 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos –

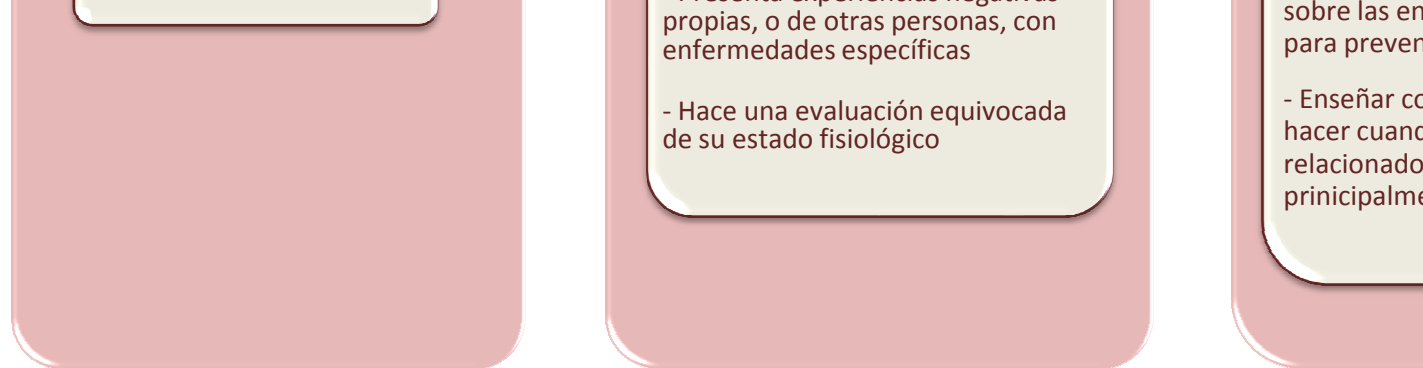


Figura 25 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos enfermedades.

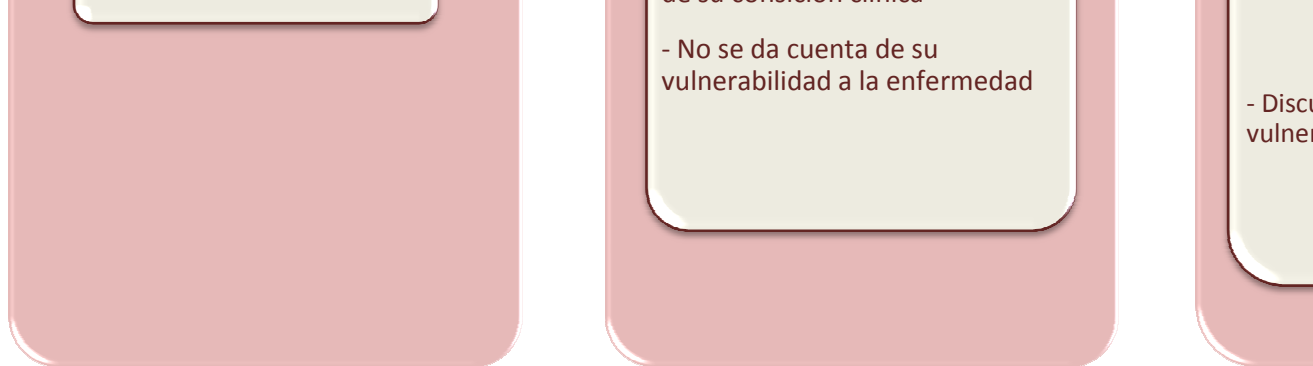


Figura 25 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos enfermedades (cont.)

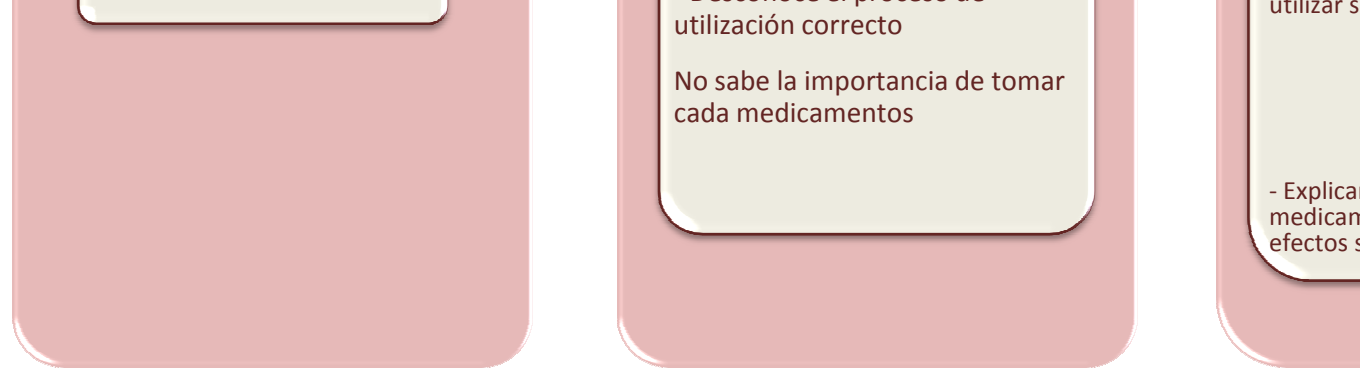


Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia.

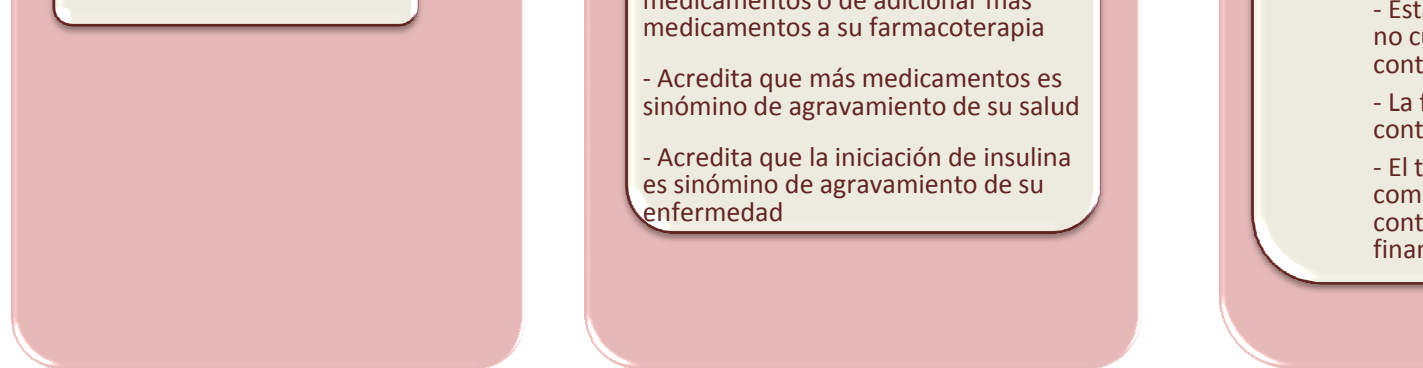


Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos *de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia (cont.).*

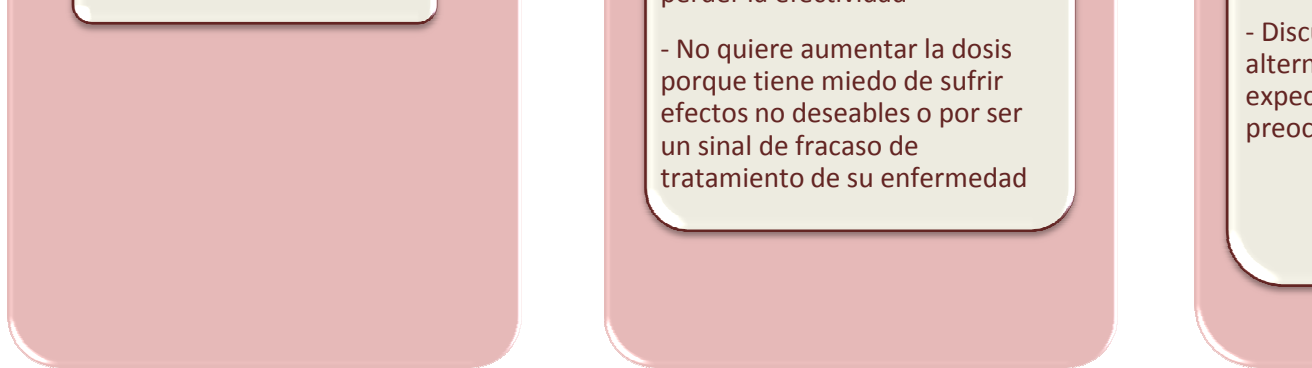


Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos *de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia (cont.).*

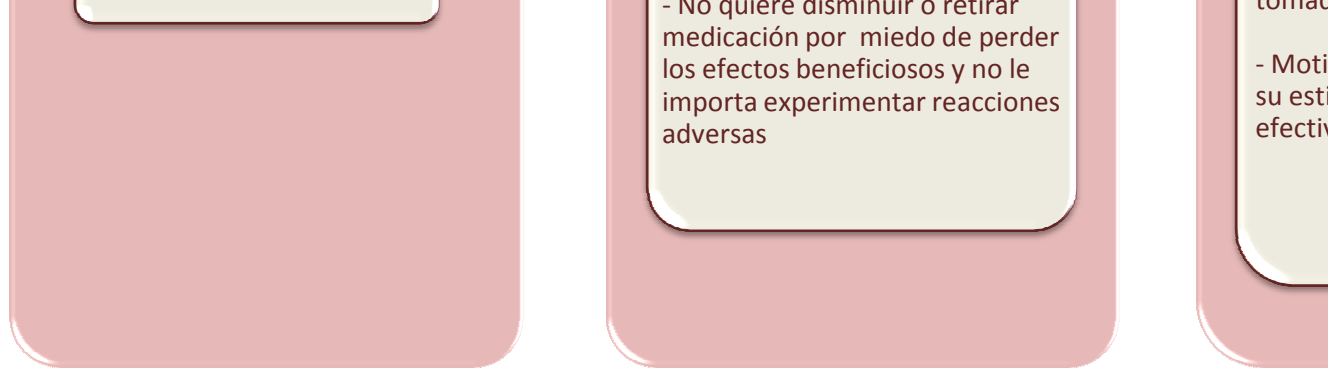


Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos *de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia (cont.).*

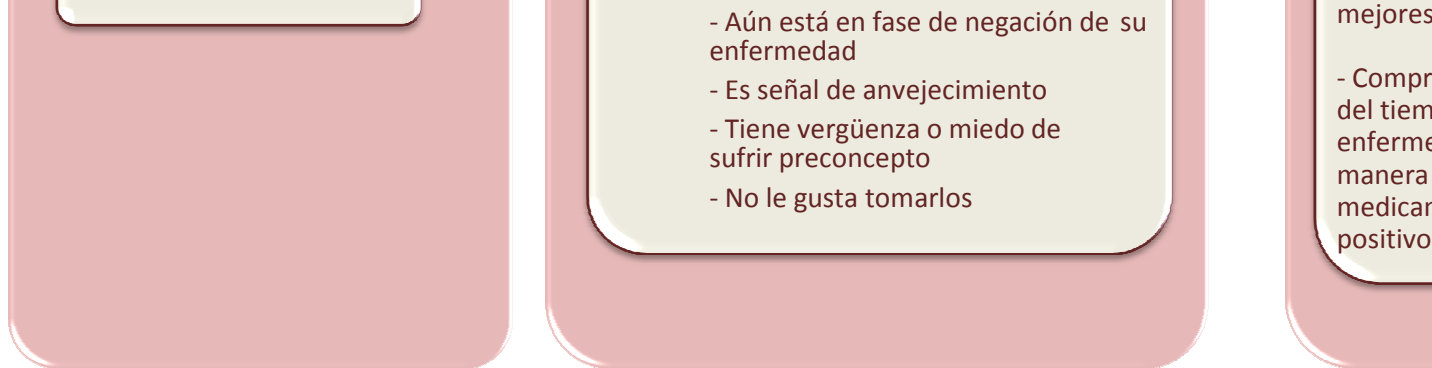


Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos *de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia (cont.).*

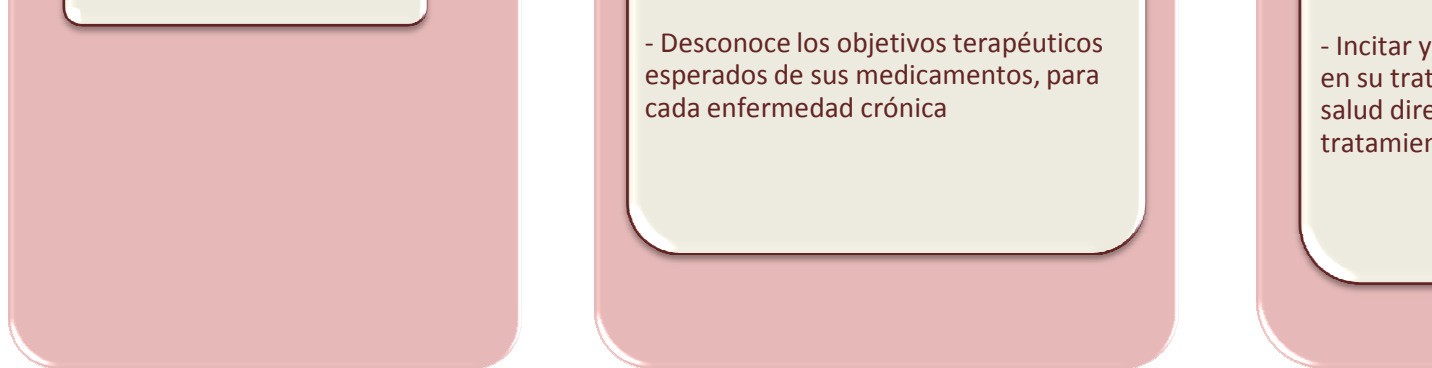


Figura 26 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos *de los medicamentos y experiencias con la farmacoterapia (cont.).*

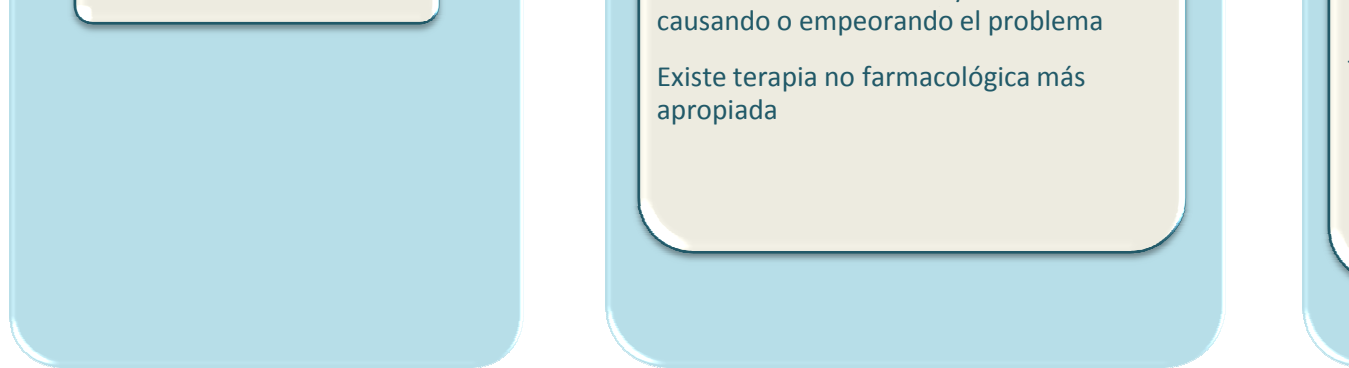


Figura 27 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos. *Medicación innecesaria.*

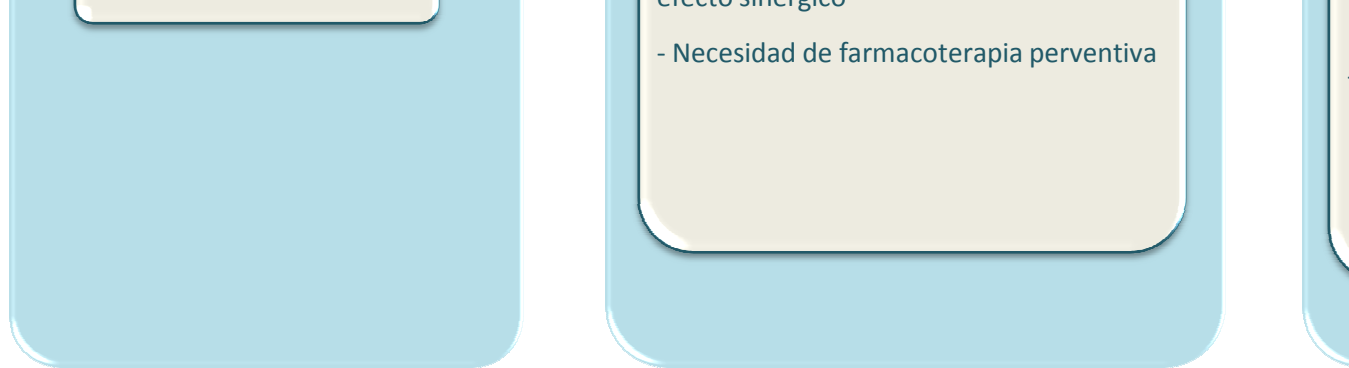


Figura 28 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos.
Necesidade de farmacoterapia adicional.

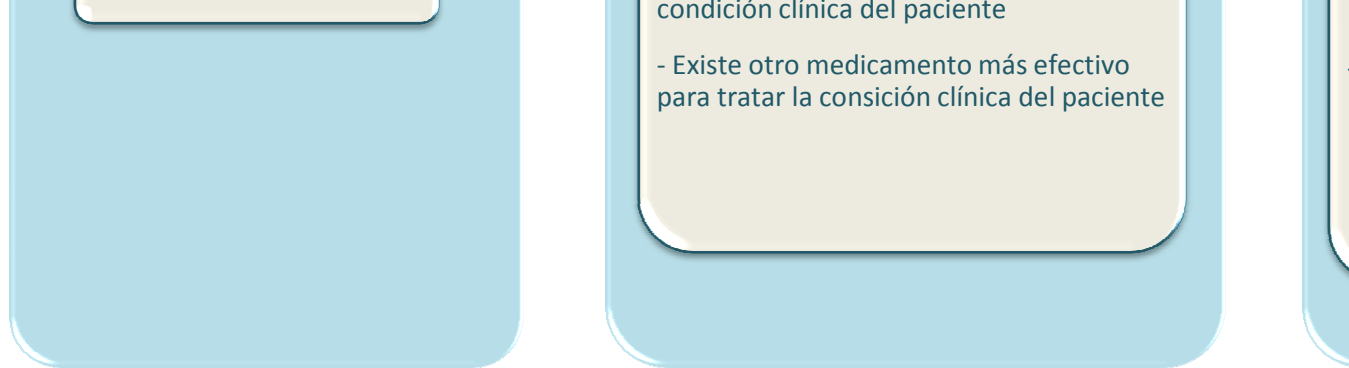


Figura 29 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos. *Inefectividad terapéutica.*

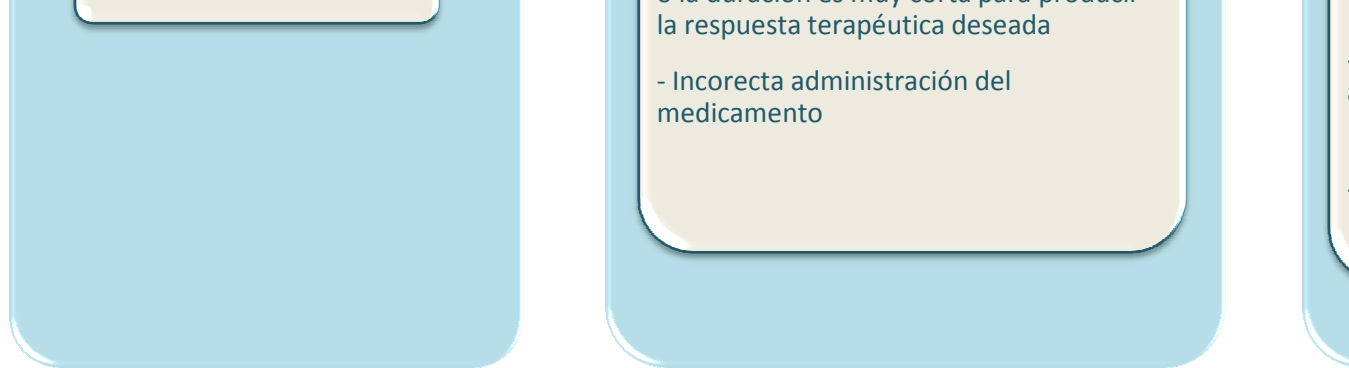


Figura 30 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos en la dosificación.

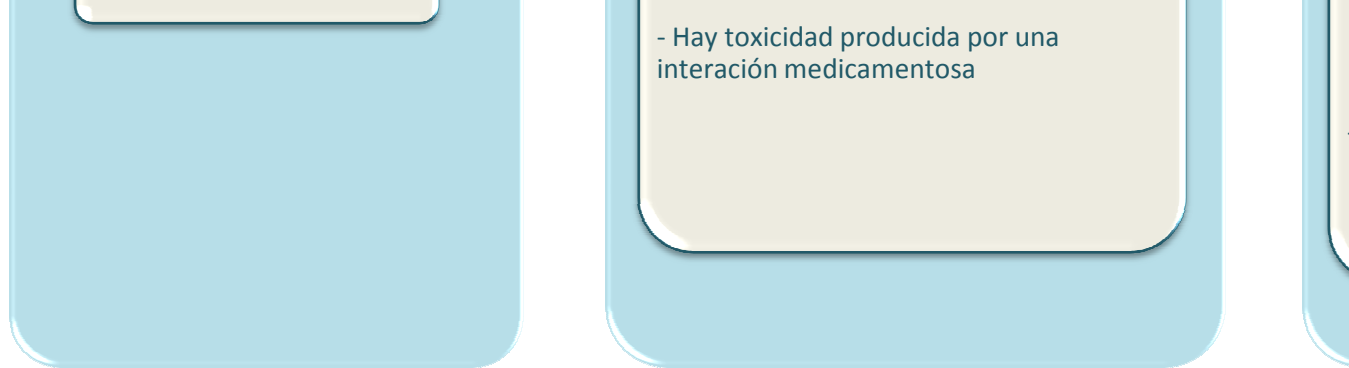


Figura 31 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos - dosificación.

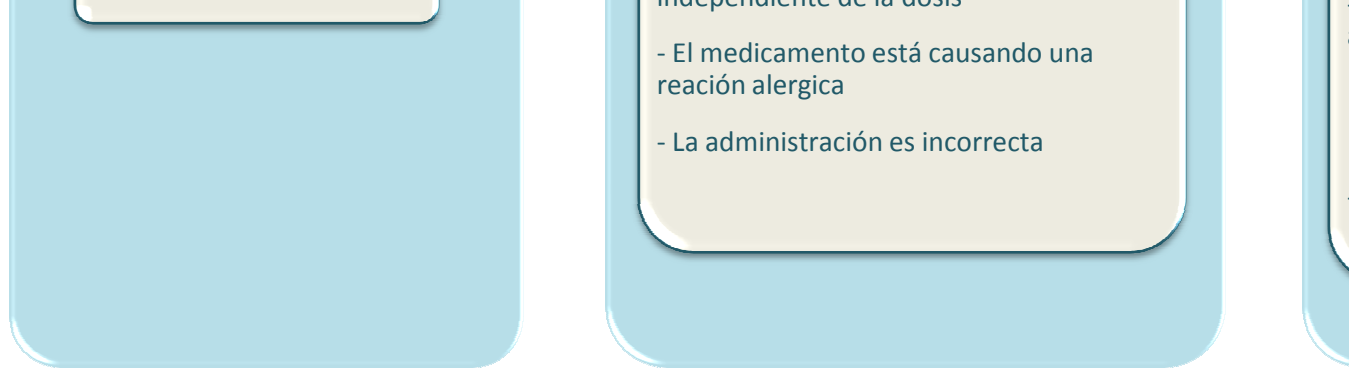


Figura 32 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos. *Reacción adversa.*

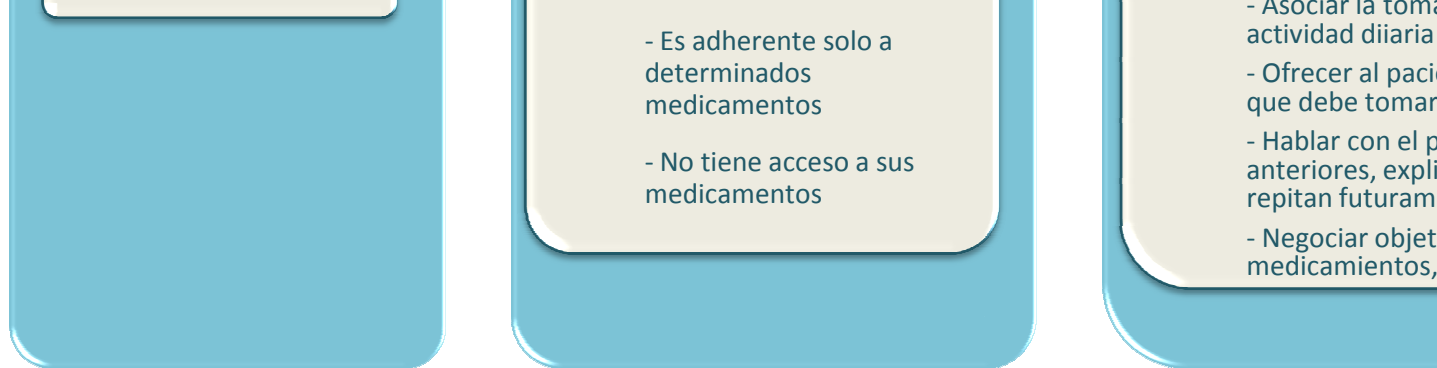


Figura 33 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos. *Adherencia a la farmacoterapia.*

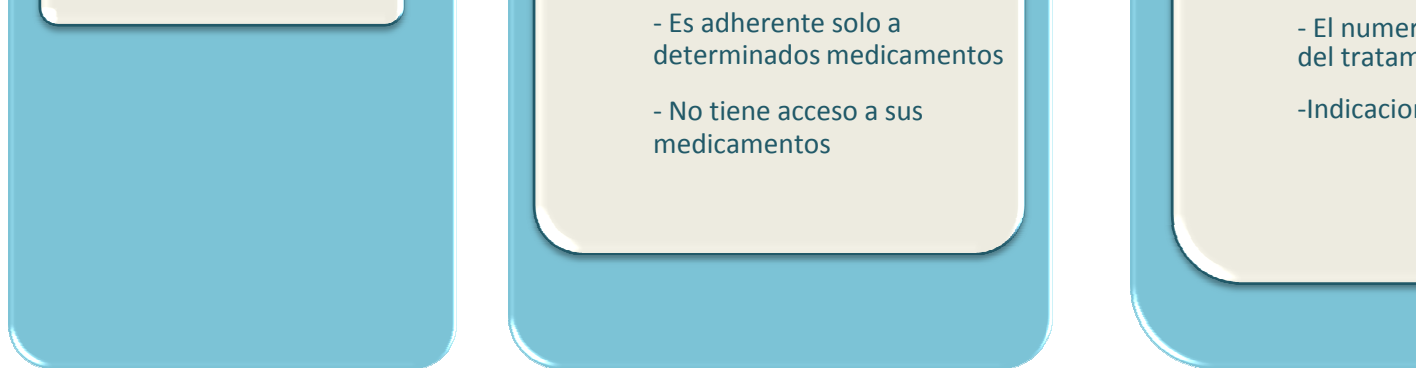


Figura 33 – Protocolo de intervención farmacéutica relacionado con las necesidades individuales de los pacientes diabéticos. *Adherencia a la farmacoterapia (cont.).*

Fase III – Ensayo clínico controlado (piloto)

La muestra estaba constituida en su totalidad por 90 pacientes diabéticos mayores, pero tres de los pacientes no llegaron al final del estudio por haber desistido o por indisponibilidad geográfica. Así, el número final de pacientes en el estudio fue de 87, los cuales fueron divididos aleatoriamente en los dos grupos que integran el estudio: el grupo control (43 pacientes) y el grupo intervención (44 pacientes).

4.2. Caracterización socio demográfica

La muestra final estaba constituida en su totalidad por 87 pacientes diabéticos mayores, de los cuales 57.5% eran hombres y con una edad media de 73.25 ± 5.00 años. Cerca de 85% de los pacientes eran casados y un 14.9% eran viudos. La mayoría (75.9%) de los pacientes vivía con más de una persona, y por su edad, cerca de 91% de los pacientes estaban jubilados. Relativamente a su grado de escolaridad, 77% de los pacientes tenían el primer ciclo de estudios, 10.3% el según ciclo y 2.3% no sabía leer ni escribir (Tabla XIX).

La caracterización por grupo en estudio mostró que, en el *grupo control* ($n=43$), cerca de 58% de los pacientes eran hombres y la media de edad del grupo fue de 72.28 ± 4.46 años. Los hombres presentaban una mediana de 70 años y las mujeres de 72,4 años. Cerca de 81% de los pacientes del grupo control (GC) eran casados, siendo los restantes viudos, en su mayoría (72.1%) vivían con una persona más en su habitación. Estos pacientes presentaban mayoritariamente el primer ciclo de estudios (81.4%), que corresponde a 4 años de estudios, cerca de 12 % el según ciclo y 2.3% ($n=1$) no sabía leer ni escribir. Cerca de un 91% de los pacientes del grupo control estaba jubilado (Tabla XIX).

En el *grupo intervención* ($n=44$), cerca de 57% de los pacientes eran también del sexo masculino. La media de edad fue de 74.20 ± 5.36 años, con una mediana de edad para los hombres de 73 años, mientras las mujeres tenían una mediana de 74 años. Como en el GC, la generalidad de los pacientes eran casados (88,6%) y vivía con una persona más (79,5%). El nivel de escolaridad de estos pacientes fue mayoritariamente de

primer ciclo de estudios (72,7%), y solo 2,3% (n=1) de los pacientes no sabía leer ni escribir, y en su gran mayoría estaban jubilados (90,7%) (Tabla XIX).

Tabla XIX – Descripción de los datos socio demográficos de la muestra y por grupos en estudio.

	Total (n=87)	Grupo Control (n=43)	Grupo Intervención (n=44)
Edad (años)			
Media (\pm desviación estándar)	73.25 \pm 5.00	72.28 \pm 4.46	74.20 \pm 5.36
Mediana	72	72	73
Sexo (%)			
Femenino	42.5	41.9	43.2
Masculino	57.5	58.1	56.8
Estado civil (%)			
Casado(a)	85.1	81.4	88.6
Viudo(a)	14.9	18.6	11.4
Agregado familiar (%)			
Vive solo(a)	9.2	11.6	6.8
+ 1 persona	75.9	72.1	79.5
+ 2 personas	10.3	11.6	9.1
+ 3 personas	2.3	2.3	2.3
4 o + personas	2.3	2.3	2.3
Profesión (%)			
Jubilado	90.8	90.7	90.9
Trabajador activo	9.2	9.3	9.1
Nivel de escolaridad (%)			
No sabe leer ni escribir	2.3	2.3	2.3
1º ciclo (4 años)	77.0	81.4	72.7
2º ciclo (6 años)	10.3	11.6	9.1
3º ciclo (9 años)	3.4	2.3	4.5
Educación secundaria	4.6	2.3	6.8
Educación superior	2.3	0	4.5

4.3. Caracterización de la condición clínica inicial

En la totalidad de la muestra (n=87), un 20.7% de los pacientes presentaban dificultades auditivas, un 25.3% dificultades visuales y un 24.1% refirieron dificultades de movilidad. Cerca de 25% de los pacientes presentaban cuidadores, en su mayoría descritos como los familiares con quién vivían (90.9%). Los familiares fueron también descritos como aquellos que más apoyaban en los cuidados con la diabetes (96.6%), principalmente el marido/mujer (81.6%) u otros familiares (14.9%).

Con relación al diagnóstico de otras patologías para allá de la diabetes *mellitus*, los pacientes habían sido diagnosticado mayoritariamente con patologías como la HTA

(88.5%), dislipemia (56.3%), reflujo gastroesofágico (19.5%), ansiedad (13.8%), depresión (11.5%), y cataratas/glaucoma (11.5%).

En Relación a la diabetes *mellitus*, el tiempo medio del diagnóstico fue de 12.56 ± 8.02 años. Cerca de 48% de los pacientes refirieron la existencia de diagnóstico familiar de diabetes, mayoritariamente de diabetes tipo 2 (78.6%) en sus padres/madres (61.9%), hermanos(as) (21.4%) o hijos(as) (7.1%).

La presencia de complicaciones macro y microvasculares ocurrió en 42.4% de la totalidad de los pacientes, donde la retinopatía fue aquella con mayor prevalencia (67.6%), seguida de las complicaciones macrovasculares (IAM y AVC) con 45.9% (Tabla XX).

Tabla XX – Prevalencia de complicaciones macro y microvasculares de la muestra y por grupos en estudio.

	Total (n=87)	Grupo Control (n=43)	Grupo Intervención (n=44)
Complicaciones Macrovasculares (%)			
IAM	21.6	26.7	18.2
AVC	24.3	20.0	27.3
Complicaciones Microvasculares (%)			
Retinopatía	67.6	66.7	68.2
Nefropatía	8.1	0	13.6
Neuropatía	2.7	0	4.5

Leyenda: AVC – Accidente Vascular Cerebral; IAM – Infarto Agudo del Miocardio

En el *grupo control*, un 23.3% de los pacientes refirieron dificultades auditivas, 18.6% dificultades visuales y 25.6% dificultades de movilidad. En este grupo, un 25.6% dice tener cuidadores, en su generalidad familiares (90.9%), que eran también los que más apoyaban en los cuidados con la diabetes, principalmente el marido/mujer (83.7%) y otros familiares (14.0%).

La prevalencia de otras patologías concomitantes con la diabetes fue de 93% para la HTA, 46.5% para la dislipemia, 16.3% para el reflujo gastroesofágico, 9.3% para la ansiedad y depresión y 4.7% para las cataratas o glaucoma. Analizando las patologías concomitantes por sexo, es posible referir que, en el grupo control, la HTA y la dislipemia son patologías más prevalentes en los hombres (92.0% y 48%,

respectivamente), mientras la ansiedad y depresión son patologías con mayor prevalencias en la mujeres (16.7% y 11.1%, respectivamente). En verdad, en el grupo control, solo 17.0% de las mujeres presentaban diagnóstico de HTA, ya para la dislipidemia, las diferencias no son tan acentuadas (Figura 34).

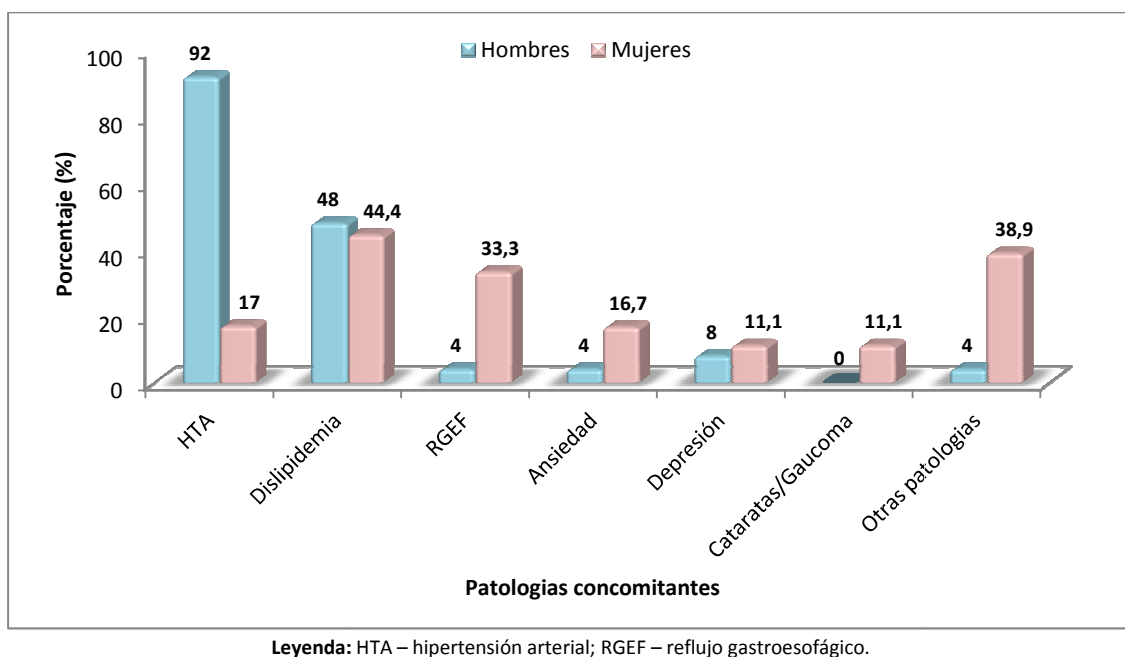


Figura 34 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de patologías concomitantes con la diabetes (*Grupo control*).

Con relación al tiempo de diagnóstico de la diabetes, el tiempo medio en el GC fue de 10.42 ± 6.93 años. Cerca de 47% de los pacientes relataron un diagnóstico familiar de diabetes, en su mayoría la diabetes tipo 2 (75.0%), principalmente en sus padres/madres (75.0%), hermanos(as) (20.0%) o hijos(as) (5.0%).

Las complicaciones de la diabetes fueron descritas en 34.9% de los pacientes del grupo control, con una prevalencia de la retinopatía como complicación microvascular de 66.7% y una prevalencia de complicaciones macrovasculares (IAM y AVC) de 46.7%. Ningún paciente del grupo control refirió el diagnóstico de neuro o nefropatía diabética (Tabla XX). La distribución de las complicaciones por sexo, indicaron que 32.0% los hombres presentaban complicaciones de la diabetes, mientras 38.9% de las mujeres tenían diagnóstico de alguna complicación. Los hombres mostraron un mayor

porcentaje con relación al diagnóstico de retinopatía (24.0%), y la existencia de un infarto agudo del miocardio previo ocurrió en 11.1% de las mujeres. El AVC no presentó resultados dispares en los sexos, donde 8.0% de los hombres han tenido un AVC, mientras 5.6% de las mujeres han sufrido el mismo evento (Figura 35).

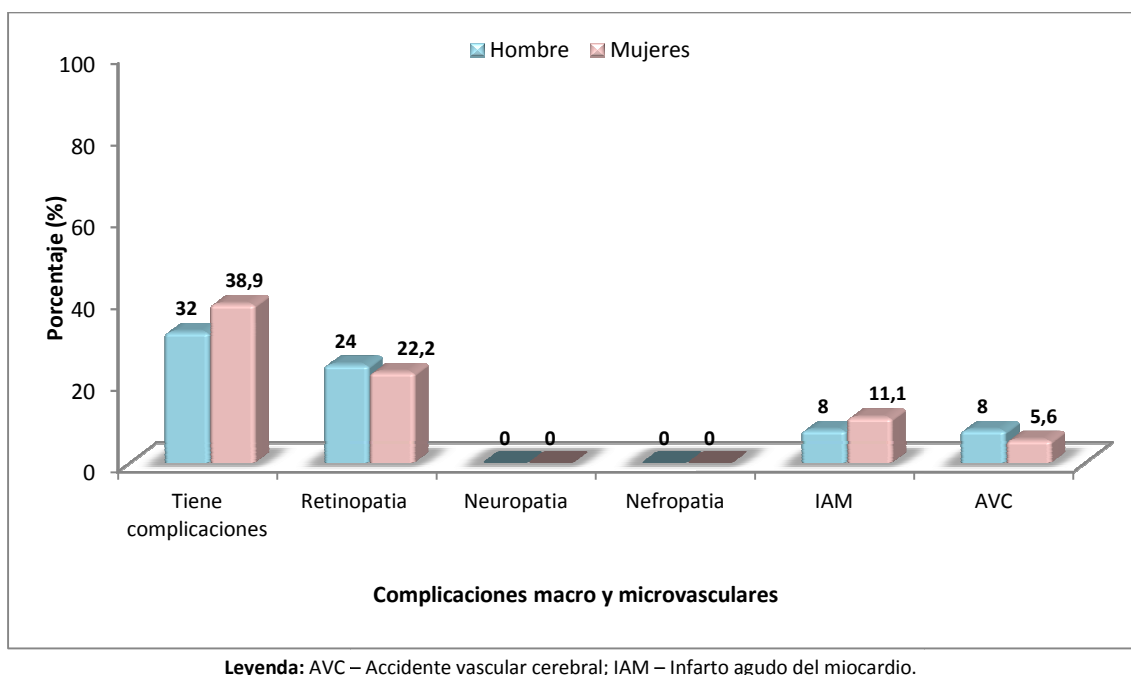
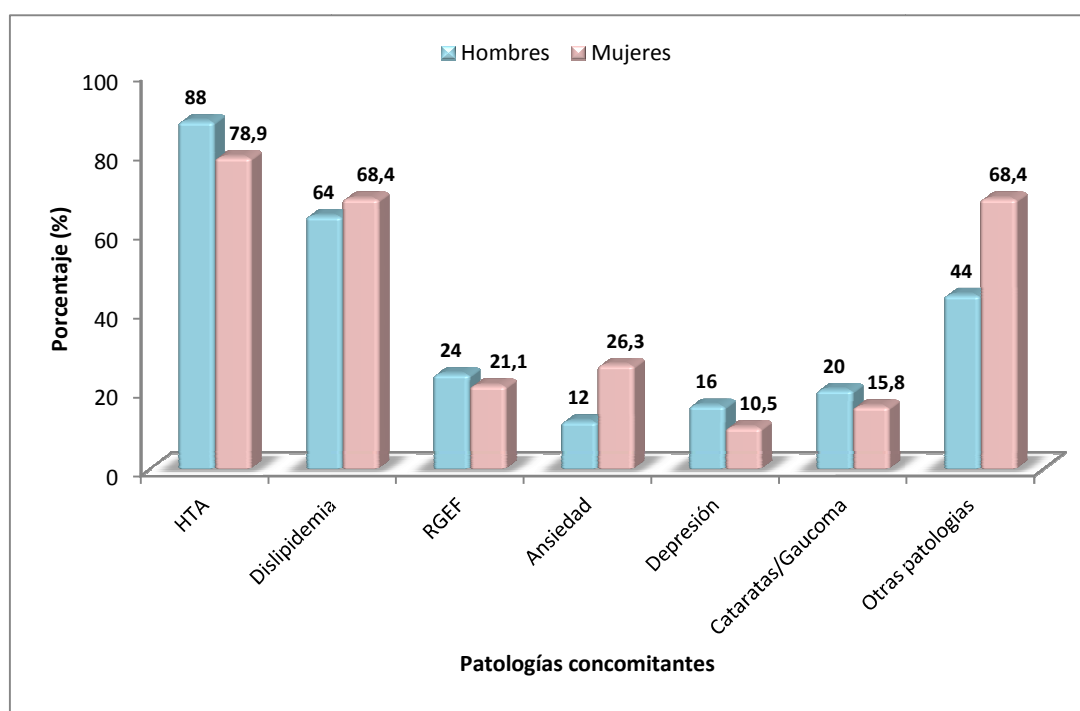


Figura 35 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de complicaciones micro y macrovasculares (*Grupo control*).

En el *grupo intervención* existían 18.2% de pacientes que presentaban dificultades auditivas, 31.8% dificultades visuales y 22.7% refirieron tener dificultades de movilidad. Solo un 25.0% de los pacientes tenían cuidadores, en su mayoría familiares con quien vivían (90.9%). Con relación al apoyo en los cuidados con la diabetes, 95.5% del apoyo venía de los familiares (marido/mujer u otros familiares) y 4.5% de los pacientes recibían apoyo de amigos en los cuidados con la diabetes.

Atendiendo a otras patologías concomitantes con la diabetes, también en este grupo la HTA fue la comorbilidad más prevalente (84.1%), seguida de la dislipemia (65.9%) y del reflujo gastroesofágico (22.7%). Fueron aún descritas patologías del fuero psíquico como la ansiedad (18.2%) y la depresión (13.6%). Patologías oftalmológicas como las cataratas o glaucoma presentaron una prevalencia de 18.2%. La distribución por sexo

demuestra que, como en el grupo control, la HTA era más prevalente en los hombres pero la diferencia entre los sexo no era tan grande (88.0% en los hombres y 78.9% en las mujeres). La distribución de la dislipemia era también muy parecida entre los sexos. La ansiedad parece ser más prevalente entre las mujeres del grupo intervención (26.3%), pero el diagnostico de depresión fue más prevalente entre los hombres de este grupo (16.0%). La existencia de otras patologías diferentes a las referidas parece ser mayor entre los pacientes del grupo intervención, en donde las mujeres presentaron aún 68.4% de otras patologías diagnosticadas, como por ejemplo patologías de la tiroide, osteoporosis u osteoartritis (Figura 36).

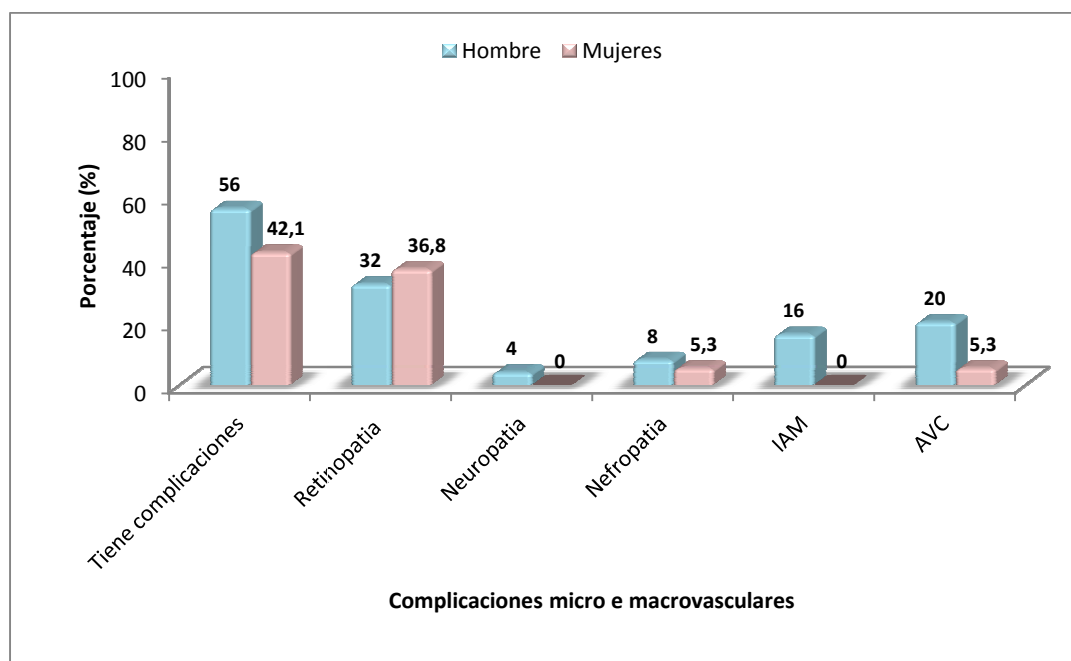


Leyenda: HTA – hipertensión arterial; RGEF – reflujo gastroesofágico.

Figura 36 – Distribución, por sexo, del diagnostico de patologías concomitantes con la diabetes (*Grupo intervención*).

Relativo al tiempo de diagnóstico de la diabetes, el tiempo medio fue de 14.66 ± 8.52 años. La mitad de los pacientes del GI (50.0%) refirieron tener familiares con diagnóstico de diabetes, mayoritariamente del tipo 2 (81.8%), en su mayoría el padre/madre (50%), hermanos (22.7%) o hijos (9.1%). Evaluando las complicaciones al largo plazo de la diabetes fue posible percibir que 68.2% de los pacientes presentaban

ya diagnóstico de retinopatía, 4.5% diagnóstico de neuropatía y 13.6% nefropatía. Con relación a las complicaciones macrovasculares, 18.2% de los pacientes habían sufrido un IAM y 27.3% un AVC (Tabla XX). La distribución de las complicaciones por sexo indica que más de la mitad de los hombres (56.0%) presentaba alguno tipo de complicación relacionada con la diabetes, y 42.1% de las mujeres también tenían alguno tipo de complicación. De entre las complicaciones microvasculares, la retinopatía fue más prevalente entre las mujeres (36.8%), mientras la neuropatía, con 4.0%, solo fue registrada en los hombres. La existencia de complicaciones macrovasculares entre los hombre fue más prevalente, donde 16.0% y 20.0% habían sufrido ya un IAM o un AVC, respectivamente (Figura 37).



Leyenda: AVC – Accidente vascular cerebral; IAM – Infarto agudo del miocardio.

Figura 37 – Distribución, por sexo, del diagnóstico de complicaciones micro y macrovasculares (*Grupo intervención*).

4.4. Caracterización de la consulta farmacéutica

Las consultas realizadas en el grupo intervención fueron contabilizadas por su duración media en minutos, con el objetivo de poder caracterizarlas en el trabajo. Las intervenciones realizadas no han sido valoradas en el trabajo por no formar parte de los objetivos del trabajo.

La primera consulta realizada a los pacientes tenía el objetivo de recoger los datos iniciales de los pacientes y presentó una duración media de 91.36 ± 15.1 minutos, con una duración mínima de 60 minutos y una duración máxima de 120 minutos. Las restantes consultas han presentado una duración media menor que la consulta inicial (69.89 ± 18.57 minutos) porque eran consultas de seguimiento y educación terapéutica por lo tanto no había, en la mayoría de los pacientes, la necesidad de una mayor duración. Además, la duración mínima de las restantes consultas fue de 45 minutos y la duración máxima de 105 minutos. Las consultas realizadas después de la evaluación inicial fueron individualizadas mediante las necesidades educativas y terapéuticas de los pacientes. Existieron pacientes que, por su edad, por sus discapacidades físicas o dificultades han exigido consultas de mayor duración.

Como ha sido comentado, las consultas fueron individualizadas y la necesidad de consultas fue diferente entre los pacientes. El número medio de consultas realizadas a lo largo de los 6 meses de intervención fue de 4.73 ± 1.15 consultas, con un número mínimo de 3 consultas y un máximo de 7 consultas. En esta caracterización del número de consultas no fueron contabilizadas las llamadas telefónicas realizadas a los pacientes, porque estas solo tenían el objetivo de mantener el paciente en alerta, centralizado y motivado para la intervención realizada. Las consultas contabilizadas fueron consultas presenciales, donde se revisaba la farmacoterapia, se evaluaban las dificultades que los pacientes habían tenido y se realizaba educación terapéutica individualizada.

4.5. Caracterización de los parámetros antropométricos y cardiometabólicos

4.5.1. Resultados pre-intervención

Al inicio del estudio fueron evaluados los parámetros antropométricos (peso, altura, IMC y perímetro abdominal) y cardiometabólicos (presión arterial, perfil lipídico y perfil glucémico). La tabla XXI resume los parámetros antropométricos y cardiometabólicos de la de los grupos en estudio.

Tabla XXI – Caracterización de los parámetros cardiometabólicos e antropométricos iniciales.

	Total (n=87)	Grupo Control (n=43)	Grupo Intervención (n=44)	P value
	Medida de tendencia central	Medida de tendencia central	Medida de tendencia central	
Peso (Kg)	76.94±13.69	77.28 ±12.50	76.60 ±14.90	0.818
Altura (m)	1.64 ±0.09	1.64 ±0.08	1.63 ±0.09	0.589 [§]
IMC (Kg/m²)[¥]	27.93	28.22	27.83	0.903
Perímetro abdominal (cm)				
Hombre	91.4 ±6.68	90.76 ±5.99	92.04 ±7.38	0.504
Mujer	85.86 ±9.79	84.56 ±8.58	87.11 ±10.90	0.436
Presión arterial (mmHg)[¥]				
Sistólica	148.00	145.00	153.00	0.252
Diastólica	81.00	82.00	79.50	0.654
Perfil Lipídico (mg/dL)[¥]				
Colesterol Total	174.70	189.30	167.10	0.403
Colesterol LDL	98.60	102.00	98.35	0.719
Colesterol HDL				
Hombre	41.75	40.10	42.60	0.696
Mujer	46.5	47.60	46.50	0.753
Triglicéridos	129.30	129.30	128.50	0,966
Perfil glucémico[¥]				
Glucemia en ayunas (mg/dL)	164.89±34.47	162.31±28.03	167.42±39.94	0.493
HbA _{1c} (%)	8.40±0.99	8.20±0.72	8.60±1.19	0.126 [§]

Leyenda: Colesterol HDL – colesterol *high density lipoprotein*; Colesterol LDL – colesterol *low density lipoprotein*; HbA_{1c} – hemoglobina glicosilada; IMC – índice de masa corporal.

[¥] Mediana, por presencia de valores atípicos.

[§] Mann-Whitney test

• Grupo Control

En el *grupo control*, se verificó un peso medio de $77.28 \pm 12.50 \text{Kg}$ y una altura media de los pacientes de $1.64 \pm 0.08 \text{m}$. Entre los hombres, su peso y altura medios fue de $82.70 \pm 9.74 \text{Kg}$ y $1.70 \pm 0.04 \text{m}$, mientras entre las mujeres los valores medios fueron de $69.76 \pm 12.19 \text{Kg}$ para el peso y $1.50 \pm 0.05 \text{m}$ para la altura. Con relación al IMC, el valor de la mediana para el grupo control fue de 28.22Kg/m^2 , valor clasificado como pre-obesidad según la OMS⁽⁵⁹⁵⁾ (Tabla XXI). En verdad, 58.1% de los pacientes del grupo control estaban clasificados en pre-obesidad, 30.3% se clasificaron en cualquier grado de obesidad y solo 11.6% han tenido clasificación de peso normal. En la caracterización por sexo se verificó que la mediana del IMC para los hombres fue de 27.64Kg/m^2 , mientras para las mujeres fue de 28.71Kg/m^2 , ambos clasificados como pre-obesidad. Haciendo la clasificación del IMC para el sexo, se observó que la mayoría de los hombres (64.0%) y de las mujeres (50.0%) estaban clasificados en pre-obesidad (Figura 38).

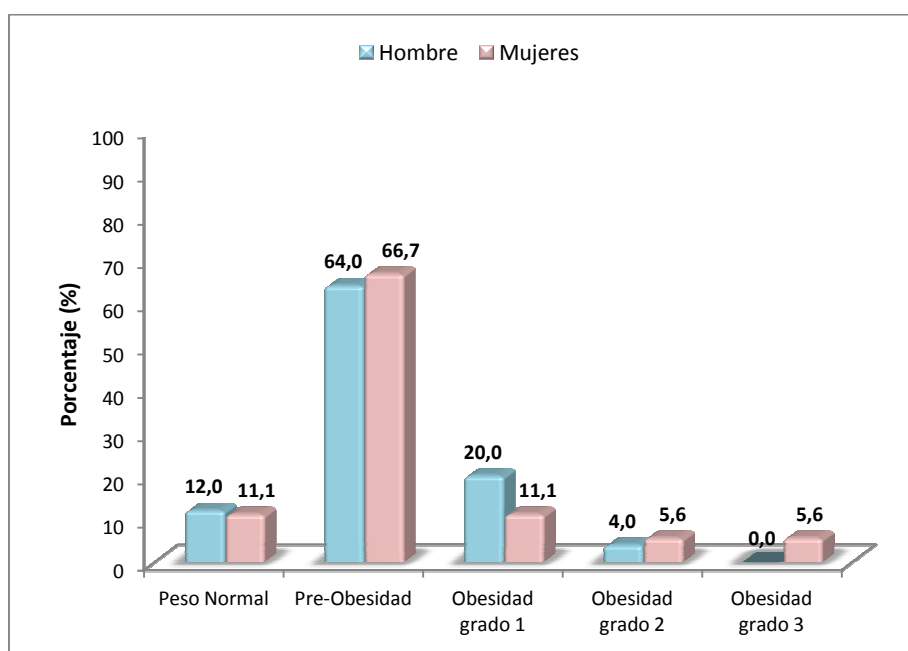


Figura 38: Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) inicial (*Grupo control*).

Con relación al perímetro abdominal, en el grupo control la media fue de 88.16 ± 7.74 cm. Este es un parámetro cuyos límites están clasificados para los dos sexos así, fueron calculadas las medias para los hombres (90.76 ± 5.99 cm) y para las mujeres (84.56 ± 8.58 cm) (Tabla XXI). Atendiendo a los límites de la FID, se percibe que los hombres se encuentran debajo del límite (≤ 94 cm) del perímetro abdominal, sin embargo la media del perímetro abdominal de las mujeres se encontraba por encima del valor límite (≤ 80 cm)⁽⁵⁹⁶⁾. En realidad, solo un 36.0% de los hombres no presentaban el perímetro abdominal controlado, mientras un 66.7% de las mujeres no tenían este parámetro controlado.

Los valores de la presión arterial revelaron una mediana de 145.00 mmHg para la presión arterial sistólica (PAS) y 82.00 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD) (Tabla XXI). Considerando los valores de referencia para la presión arterial definidos por la norma portuguesa ($PAS \leq 130$ mmHg y $PAD \leq 80$ mmHg)⁽⁵⁷²⁾, se puede afirmar que ambos los valores se encuentran por encima de los valores referencia, con mayor relevancia para el valor de la mediana de la presión arterial diastólica. Teniendo en cuenta los valores de referencia, se puede decir que 83.9% de los pacientes del grupo control presentaban la presión arterial sistólica no controlada y un 51.7% la presión arterial diastólica no controlada. Analizando los valores de la presión arterial por sexo, se percibe que un 80% de los hombres del grupo control no presentaban su PAS controlada, con una mediana de 143 mmHg, mientras las mujeres presentaban una mediana de 152 mmHg y 94.4% no estaba controlada.

Considerando el perfil lipídico, se observó que en el grupo control un 46,5% de los pacientes no tenía su colesterol total (CT) controlado, según las recomendaciones⁽⁵⁷²⁾ presentando una mediana de 189.30 mg/dL (Tabla XXI). Entre los hombres, un 68.0% presentaba este parámetro controlado (≤ 190 mg/dL), con una mediana de 162.60 mg/dL, contrariamente a las mujeres, que con una mediana de 203.85 mg/dL, un 66.7% de ellas no presentaban su CT controlado [Figura 39a)]. Como los valores del colesterol total, también los valores del colesterol LDL se presentaron próximos del valor de referencia (≤ 100 mg/dL), con una mediana de 102.0 mg/dL. Además, un 52.4% de los pacientes no tenían este parámetro controlado. Analizando los valores por sexo, se percibe que 58.3% de los hombres presentaba su colesterol LDL controlado, y 66.7%

de las mujeres tenían sus cifras de colesterol LDL descontrolados [Figura 39b)], con una mediana de 95.6mg/dL y 110.20mg/dL, respectivamente. Con respecto a los valores del colesterol HDL, la mediana de este parámetro para el grupo control fue de 46mg/dL. No obstante, este es un parámetro cuyos valores de referencia son definidos en función del sexo, así se observó una mediana de 40.10mg/dL del colesterol HDL en los hombres, un valor muy cercano al valor de referencia (≥ 40 mg/DL), con 52.0% de los pacientes controlados, y una mediana de 47.60mg/dL para las mujeres, valor un poco por encima del valor de referencia (≥ 46 mg/dL) con 61.1% de mujeres con su colesterol HDL controlado [Figura 39c)].

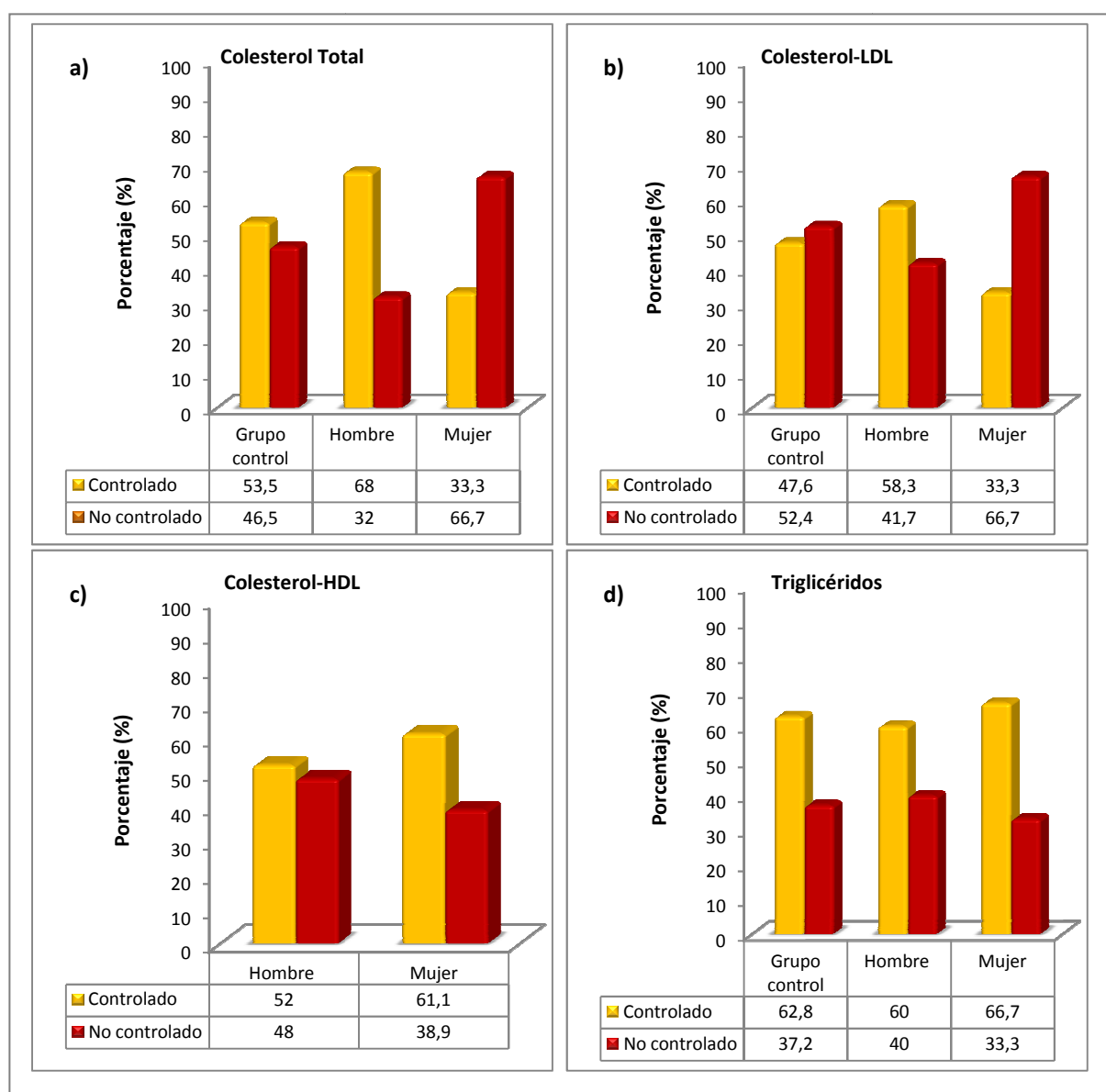


Figura 39 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico inicial (*Grupo control*). **a)** Control de colesterol total; **b)** Control de colesterol LDL; **c)** Control de colesterol HDL; **d)** Control de los triglicéridos.

El último parámetro del perfil lipídico analizado fueron los triglicéridos, donde 62.8% de los pacientes tenían sus cifras controladas ($\leq 150\text{mg/dL}$), con una mediana de 129.30mg/dL . Considerando los valores de triglicéridos por sexo fue posible observar que 60.0% de los hombres presentaban sus valores controlados, con una mediana de 132.50mg/dL y las mujeres, con una mediana de 127.80mg/dL , 66.7% tenían los valores de triglicéridos controlados [Figura 39d)].

Atendiendo al perfil glucémico, se evaluó la glucemia en ayunas y la HbA1c, y en el grupo control, las medias obtenidas fueron de $162.31 \pm 28.03\text{mg/dL}$ y $8.20 \pm 0.72\%$, respectivamente (Tabla XXI), donde 86.0% de los pacientes se encuadraban en el perfil no controlado ($>131\text{mg/dL}$) para la glucemia en ayunas. Analizando por sexo, las cifras de medias de la glucemia en ayunas fueron de $159.81 \pm 25.80\text{mg/dL}$ y $165.78 \pm 31.29\text{mg/dL}$ para los hombres y mujeres, respectivamente. Cerca de 88% de los hombres del grupo control no tenían su glucemia en ayunas controlada, y entre las mujeres el porcentaje fue de 83.3%. Porque los criterios de inclusión en el estudio obligaban a una HbA1c superior a 7.5%, todos los pacientes presentaban este parámetro relativamente elevado, donde 46.5% presentaba valores entre 7.6% y 8.0%, y 39.5% presentaba un valor superior a 8.1%. Considerando la descripción por sexo, fue posible percibir que 48.0% de los hombres presentaba su HbA1c entre 7.6% y 8.0%, y un 28.0% presentaba el valor de hemoglobina glicosilada descontrolado ($>8.1\%$), con un valor medio de $8.04 \pm 0.69\%$. La media de la hemoglobina glicosilada para las mujeres fue de $8.42 \pm 0.72\%$, un valor relativamente mayor que el valor de los hombres. En realidad, 55.6% de las mujeres no presentaban sus HbA1c controlada ($>8.1\%$), y un 44.4% presentaban valores entre 7.6% y 8.0%.

• Grupo Intervención

Para el grupo intervención los valores iniciales del peso y altura fueron, respectivamente, $76.60 \pm 14.90\text{Kg}$ y $1.63 \pm 0.09\text{m}$. Entre los hombres los valores obtenidos fueron de $79.99 \pm 12.74\text{Kg}$ y $1.69 \pm 0.06\text{m}$ para el peso y altura, respectivamente, mientras las mujeres presentaron valores medios de peso de

72.14±16.65Kg y 1.55±0.05m de altura. El cálculo del IMC reveló un valor de mediana de 27.83Kg/m², valor clasificado como pre-obesidad según la clasificación de la OMS⁽⁵⁹⁵⁾ (Tabla XXI). En verdad, un 38.6% de los pacientes del grupo intervención estaban clasificados como pre-obesos y un 36.4% tenían un cualquier grado de obesidad, teniendo el 25% de los pacientes tenían un IMC clasificado como peso normal. Los hombres presentaron un valor de la mediana del IMC de 27.72Kg/m², mientras las mujeres tenían 28.35Kg/m². En la clasificación de este parámetro fue posible observar que 48.0% de los hombres del grupo intervención se clasificaba como pre-obeso y 32.0% tenía obesidad grado 1 o 2, solo 20.0% se clasificaba como peso normal. Sin embargo, las mujeres presentaron un menor porcentaje de pre-obesidad (26.3%) y mayor porcentaje de peso normal (31.6%), no obstante, un 42.2% tuvo clasificación de un cualquier grado de obesidad (Figura 40). Por esto ser un factor importante en las enfermedades cardiovasculares y en la insulinoresistencia, fue un parámetro relevante en el plan de intervención de los pacientes del grupo intervención.

Con relación al perímetro abdominal, el valor medio para el grupo de intervención fue de 89.91±9.28cm. Teniendo en cuenta que este parámetro debe clasificarse considerando el sexo, el valor medio del perímetro abdominal en los hombres fue de 92.04±7.38cm, que se puede considerar por debajo del valor de referencia de la FID⁽⁵⁹⁶⁾ (≤94cm). En verdad, un 56% de los hombres tenían sus valores considerados como controlados. No obstante, el valor medio para las mujeres se situó por encima del valor de referencia (≤80cm), con una media de 87.11±10.90cm (tabla XXI). Contrariamente a los hombres, las mujeres presentaban un mayor porcentaje de no control (62.3%) para este parámetro.

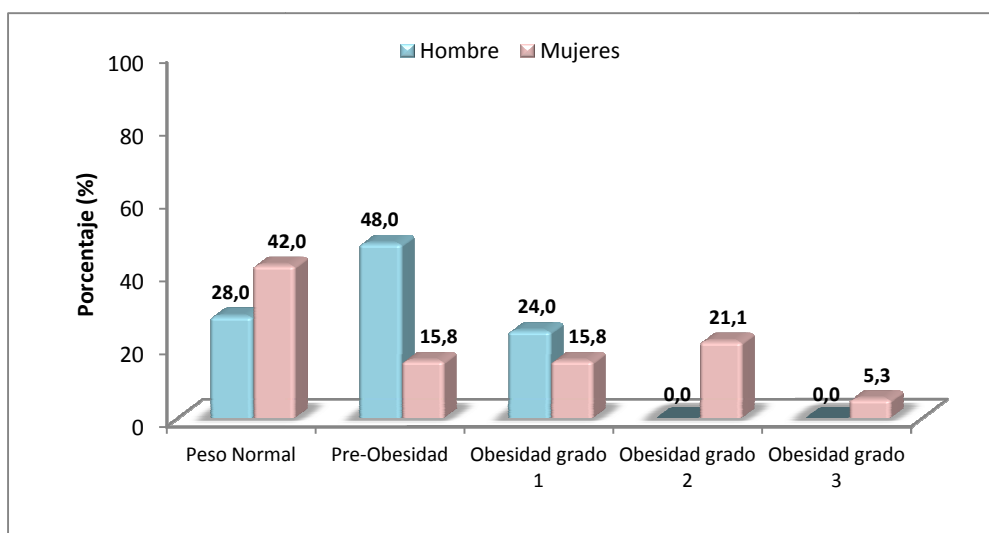


Figura 40 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) inicial (*Grupo intervención*).

En el grupo de intervención, los valores de la mediana de presión arterial sistólica y diastólica fueron, respectivamente, 153.00mmHg y 79.50mmHg (Tabla XXI). Mientras los valores de la presión arterial diastólica se pueden considerar dentro de los valores de referencia (≤ 80 mmHg), la mediana de la presión arterial sistólica se encuentra por encima de estos valores (≤ 130 mmHg)⁽⁵⁷²⁾. En realidad, 81.8% de los pacientes no tenían su presión arterial sistólica controlada, mientras que el 50.0% presentaba valores de la presión arterial diastólica no controlados. En la intervención, hubo por lo tanto un intento de controlar mayoritariamente la presión arterial sistólica y mantener, en la mayoría de los pacientes, la presión arterial diastólica. Evaluando este parámetro en los sexos, se verificó un valor de la mediana de PAS para los hombres de 155mmHg y 142mmHg para las mujeres. Ambos los valores se situaban por encima del valor de referencia. En realidad, un 84% de los hombres y un 78.9% de las mujeres no presentaban su presión arterial sistólica controlada. Para la presión arterial diastólica los valores de la mediana obtenidos fueron de 81mmHg y 78mmHg para los hombres y mujeres, respectivamente. Aunque el valor de la mediana de los hombres se sitúa por encima del valor de referencia, no se puede considerar muy relevante. Clasificando la presión arterial diastólica basada en los valores de referencia fue posible percibir que un 48.0% de los hombres y un 54.6% de las mujeres, presentaban este parámetro controlado.

Con relación al perfil lipídico de los pacientes del grupo intervención se valoró los valores de la mediana para cada parámetro y se clasificó como controlado o no controlado atendiendo a los valores de referencia⁽⁵⁷²⁾. Así, el valor de la mediana del colesterol total en los pacientes del GI fue de 167.10mg/dL (Tabla XXI), donde 72.7% se pudieran considerar como controlados (≤ 190 mg/dL). Entre los sexos se verificó un valor de CT de 165.80mg/dL, con 84.0% de los hombres considerados como controlados, y 173.30mg/dL para las mujeres, donde un 57.9% estaba controlado [Figura 41a)]. El valor de la mediana del colesterol LDL de los pacientes fue de 98.35mg/dL (Tabla XXI), y se consideró que un 56.8% de ellos estaban controlados (≤ 100 mg/dL). Entre los hombres, el valor de la mediana de este parámetro fue de 98.60mg/dL y un 48.0% presentaba una cifra por encima de los valores de referencia. Cuanto a las mujeres, un 63.2% presentaba sus valores controlados, con una mediana de 98.00mg/dL [Figura 41b)]. Con relación al colesterol HDL, la mediana de los pacientes del grupo fue de 42.80mg/dL, pero para su clasificación se debe considerar los valores de referencia por sexo. Así, el valor de la mediana en los hombres fue de 42.60mg/dL y en las mujeres fue de 46.50mg/dL (Tabla XXI). Ambos los valores estaban por encima del valores de referencia (≥ 40 mg/dL y 46mg/dL, para los hombres y mujeres, respectivamente). Considerando estas cifras, se puede decir que 68.0% de los hombres y 52.60% de las mujeres tenían su colesterol HDL controlado [Figura 41c)]. Los triglicéridos presentaron un valor de mediana de 128.50mg/dL (Tabla XXI), donde 65.9% de los pacientes fueron considerados controlados (≤ 150 mg/dL). Entre los hombres, el valor de la mediana de triglicéridos fue de 126.90mg/dL y entre las mujeres el valor fue de 130.10mg/dL. Ambas medianas estaban dentro de los valores de referencia, pudiendo considerar que un 68.0% de los hombres y un 63.2% de las mujeres tenían los triglicéridos controlados [Figura 41d)]. En el perfil lipídico, la intervención se centró esencialmente en intentar disminuir los valores del colesterol LDL y aumentar los valores del colesterol HDL en los pacientes con valores no controlados, además, los valores del colesterol total y triglicéridos, aunque dentro de los valores de referencia, deberían ser mantenidos o disminuidos mediante los casos.

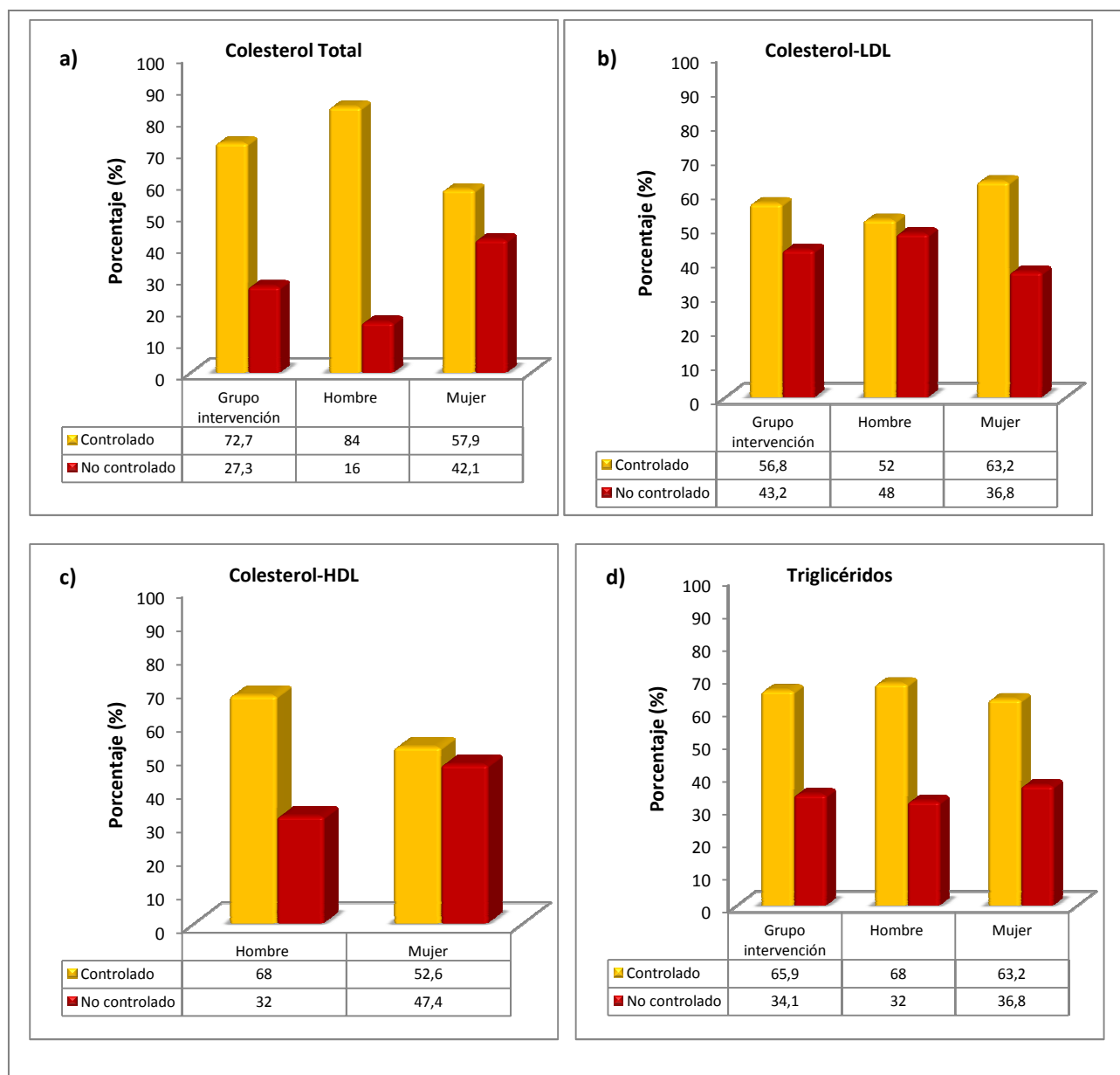


Figura 41 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico inicial (*Grupo intervención*). **a)** Control del colesterol total; **b)** Control del colesterol LDL; **c)** Control del colesterol HDL; **d)** Control de los triglicéridos.

Considerando el perfil glucémico, donde fueron evaluados la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada, los valores de la media de los pacientes del GI fueron de $167.42 \pm 39.94 \text{ mg/dL}$ y $8.60 \pm 1.19\%$, respectivamente, donde solo 18.6% de los pacientes presentaron valores de glucemia en ayunas controlados (Tabla XXI). Considerando el criterio de inclusión en el estudio, sería de esperar que ningún paciente tuviese el valor de HbA1c abajo de 7.5%. En realidad, 54.5% de los pacientes del grupo intervención presentaban su HbA1c no controlada ($\geq 8.1\%$) y los restantes

(45.4%) presentaban valores entre 7.6% y 8.0%. El valor medio de la glucemia en ayunas para los hombres fue de 171.05 ± 43.81 mg/dL y el valor medio de la HbA1c fue de $8.55 \pm 1.09\%$, se considerando apenas un 12.5% de los hombres con valores de glucemia en ayunas controlado (70-130mg) y 56.0% con valores de HbA1c por encima de 8.1%. Las mujeres presentaron una media de glucemia en ayunas de 162.63 ± 34.77 mg/dL, donde solo un 26.3% presentaban su glucemia dentro del valor de referencia, y por lo tanto controlada. La HbA1c media fue de $8.67 \pm 1.33\%$, y un 52.6% presentaba el valor de este parámetro por encima de 8.1%.

Considerando los resultados iniciales de los grupos en estudio, fue posible percibir que, para los parámetros antropométricos y cardiometabólicos, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, es decir que, inicialmente, los grupos eran iguales ($p > 0.05$) (Tabla XXI).

4.5.2. Resultados pos-intervención

Al final del estudio fueron igualmente evaluados los parámetros antropométricos (peso, IMC y perímetro abdominal) y cardiometabólicos (presión arterial, perfil lipídico y perfil glucémico), con el objetivo de valorar las diferencias dentro del grupo y entre los grupos (control e intervención) después de la intervención. El valor de la altura fue mantenido el mismo que el inicial, ya que no hubo alteraciones significativas en este parámetro durante el estudio.

- **Grupo Control**

Para el grupo control, el valor medio del peso final fue de 76.17 ± 12.25 Kg y la mediana del índice de masa corporal fue de 27.42 Kg/m² (Tabla XXII). Este valor fue clasificado como pre-obesidad, según la OMS⁽⁵⁹⁵⁾ ($[25.0 - 29.99$ Kg/m²]), y se observó que 65.1% de los pacientes del grupo control se clasificaban como pre-obesos y solo 11.6%

presentaban peso normal, presentando un 23.3% cualquier grado de obesidad. Evaluando el IMC por sexos, se obtuvo un valor de la mediana para los hombres de 27.28Kg/m^2 y 27.77Kg/m^2 para las mujeres, ambos clasificados como pre-obesidad. Entre los hombres, un 64.0% fue clasificado como pre-obeso, 24.0% con un cualquier grado de obesidad y solo un 12.0% presentaba peso normal. Además, entre las mujeres los resultados no fueron muy distintos, un 66.7% fue clasificado como pre-obesa, 22.3% presentaba un cualquier grado de obesidad y solo un 11.1% tenía su IMC clasificado como peso normal (Figura 42).

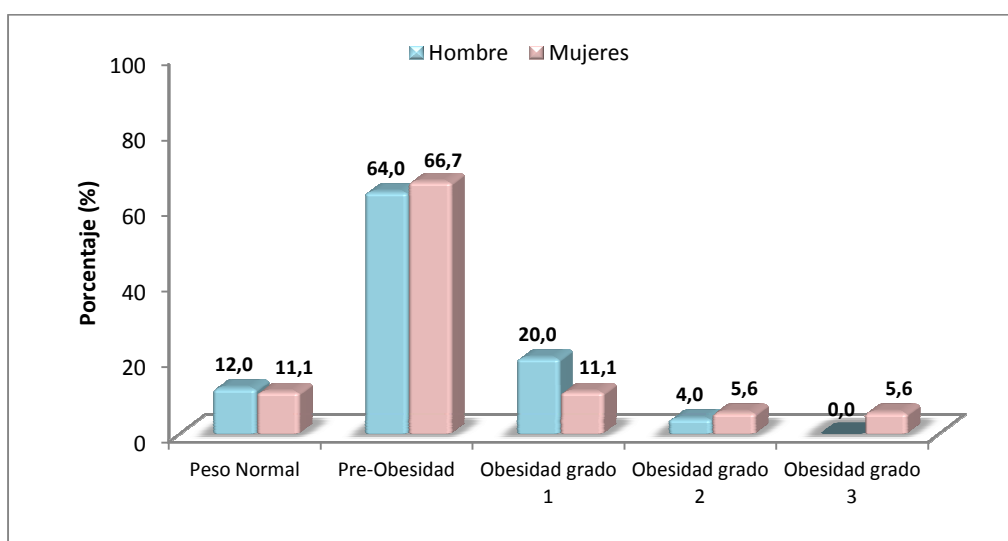


Figura 42 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) final (*Grupo control*).

En relación al perímetro abdominal, el valor medio de los pacientes del grupo control fue de $86.86 \pm 7.32\text{cm}$. Analizando este parámetro por sexo fue posible obtener un valor medio de $89.16 \pm 5.61\text{cm}$ para el perímetro abdominal de los hombres y $83.67 \pm 8.32\text{cm}$ para las mujeres (Tabla XXII). Mientras el valor medio de los hombres se encontraba en los valores de referencia ($\leq 90.0\text{cm}$), lo de las mujeres estaba por encima ($\geq 80.0\text{cm}$). Así, fue posible percibir que 76.0% de los hombres presentaba su perímetro abdominal en los valores de referencia y por lo tanto controlado, pero 61.1% de las mujeres tenían su valor por encima del valor de referencia y por consiguiente, no controlado.

Tabla XXII – Caracterización de los parámetros cardiometabólicos y antropométricos finales, con la respectiva diferencia entre los grupos en estudio.

	Total (n=87)	Grupo Control (n=43)	Grupo Intervención (n=44)	P value
	Medida de tendencia central	Medida de tendencia central	Medida de tendencia central	
Peso (Kg)	75.10±13.22	76.17 ±12.25	74.05±14.17	0,457
Altura (m)	1.64 ±0.09	1.64 ±0.08	1.63 ±0.09	0,589 [§]
IMC (Kg/m ²) [‡]	27.35	27.42	26.95	0,415 [§]
Perímetro abdominal (cm)	87.18±7.87	86.86 ±7.32	87.50±8.44	0,707
Hombre	89.26±6.19	89.16 ±5.61	89.36±6.84	0,910
Mujer	84.38±9.03	83.67 ±8.32	85.05±9.83	0,647
Presión arterial (mmHg) [‡]				
Sistólica	141.00	140.00	141.00	0,693 [§]
Diastólica	78.00	78.00	76.50	0,101 [§]
Perfil Lipídico (mg/dL) [‡]				
Colesterol Total	156.80	166.20	152.15	0,403
Colesterol LDL	90.60	97.80	86.45	0,113 [§]
Colesterol HDL				
Hombre	47.05	43.50	48.10	0,991
Mujer	53.60	54.30	50.10	0,923
Triglicéridos	110.20	99.5	119.85	0,337 [§]
Perfil glucémico				
Glucemia en ayunas (mg/dL)	129.59±32.22	142.20±32.92	117.26±26.79	0,000 [§]
HbA1c (%)	7.84±0.77	7.99±0.67	7.69±0.83	0,075 [§]

[‡] Mediana, por presencia de valores atípicos. [§] Mann-Whitney test.

Las medianas de la presión arterial obtenidos en el grupo control fueron de 140.0mmHg para la PAS y 78.0mmHg para la PAD (Tabla XXII). Al final del estudio, un 83.7% de los pacientes del grupo control no presentaban sus cifras de presión arterial sistólica controladas, pero un 69.8% tenía el valor de la presión arterial diastólica controlada. Analizando la presión arterial por sexo, se obtuvieron cifras medianas de 136.0mmHg y 78.0mmHg para la PAS y PAD, respectivamente, en los hombres y, 141.5mmHg y 78.0mmHg (PAS y PAD, respectivamente), para las mujeres. Las cifras de la presión arterial sistólica en ambos los sexos estaba por encima del valor de referencia (≤ 130 mmHg), y se observó que 84.0% de los hombres y 83.3% de las mujeres del grupo control no tenían sus valores de presión arterial sistólica controlados. No obstante las cifras medianas de la presión arterial diastólica en ambos los sexos estaban en los valores de referencia (≤ 80 mmHg) y luego, 72.0% de los hombres y 66.7% de las mujeres presentaban sus cifras controladas.

Para el perfil lipídico, donde se analizó el colesterol total, el colesterol LDL, HDL y los triglicéridos, las cifras medianas del grupo control fueron de 166.0mg/dL, 97.80mg/dL, 50.20mg/dL y 99.50mg/dL, respectivamente (Tabla XXII). En general, en el grupo control, 62.8% de los pacientes presentaban sus valores de CT controlados, 58.1% tenían su colesterol LDL controlado y 88.4% presentaba valores controlados de TG. Con relación al colesterol HDL, su análisis se hizo considerando los sexos, y por lo tanto se obtuvo un valor de la mediana del colesterol HDL para los hombres de 43.50mg/dL, con un 68.0% de valores controlados, y un valor de 54.30mg/dL para las mujeres, con un 72.2% de cifras controladas. Para ambos sexos, las cifras medianas finales se encontraban en los valores de referencia (43.5mg/dL en los hombres y 54.3mg/dL en las mujeres) (Figura 43).

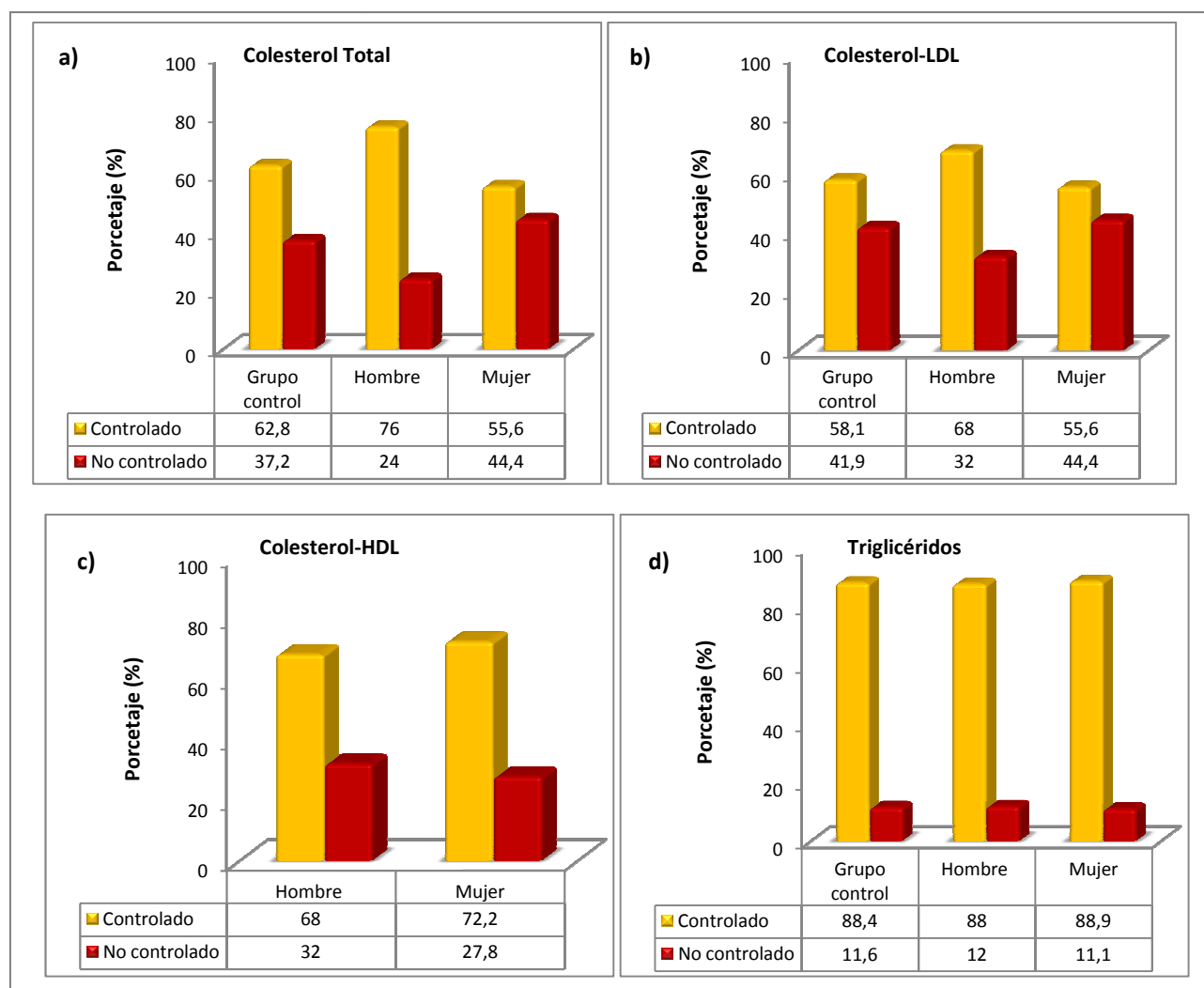
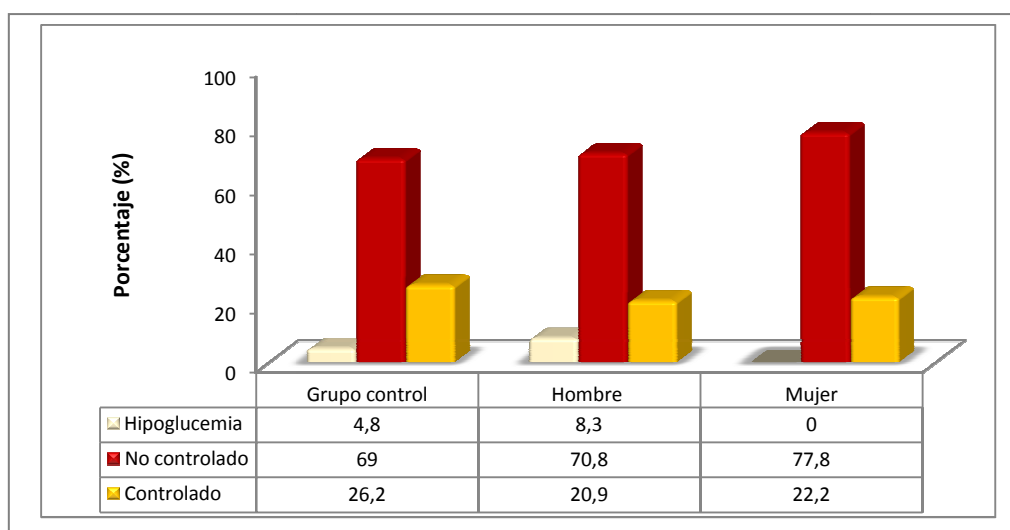


Figura 43 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico final (*Grupo control*).

a) Controlo del colesterol total; **b)** Controlo del colesterol LDL; **c)** Controlo del colesterol HDL; **d)** Controlo de los triglicéridos.

Los restantes parámetros del perfil lipídico presentaron valores de mediana en los hombres de 152.20mg/dL, 90.0mg/dL y 109.20mg/dL, para el CT, colesterol LDL y TG, respectivamente. Cerca de 76.0% de los hombres tenían sus cifras de CT controladas, un 68.0% presentaba sus cifras de colesterol LDL controladas y el 88.0% las cifras de TG controladas. En las mujeres, los valores de la mediana para el CT, colesterol LDL y TG fueron de 191.0mg/dL, 120.10mg/dL y 95.50mg/dL, respectivamente. Contrariamente a los hombres, la gran parte de las mujeres (55.6%) no presentaron su colesterol total controlado, el mismo porcentaje que no presentaron su colesterol LDL controlado, no obstante, un 88.9% tenía sus cifras de TG controladas (Figura 43).

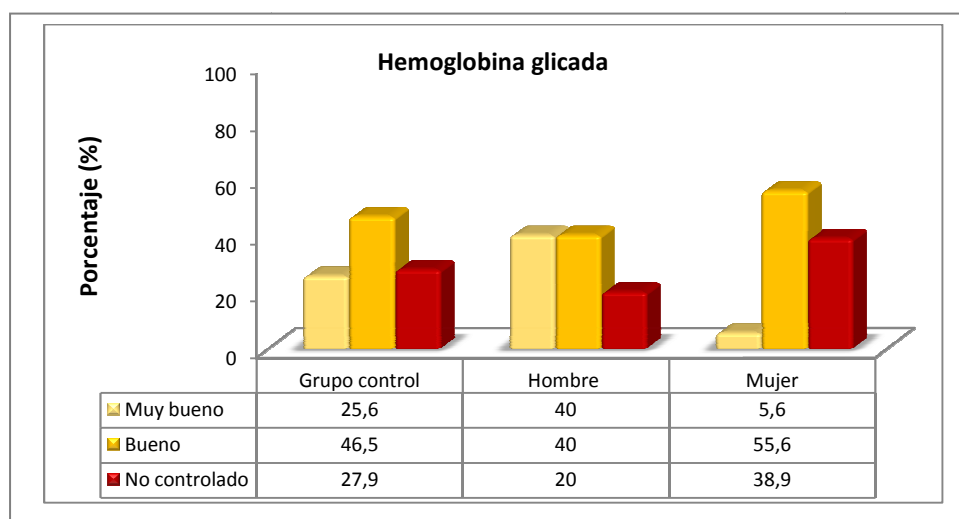
Con relación al perfil glucémico, la media de los valores de la glucemia en ayunas fue de $142.20 \pm 32.92 \text{ mg/dL}$ y de la hemoglobina glicosilada fue de $7.99 \pm 0.67\%$ (Tabla XXII). Los valores de glucemia en ayunas fueron clasificados según los valores de referencia, donde se consideró que valores por debajo de 70.0 mg/dL eran considerados como valores hipoglucémicos, valores entre $71.0\text{-}130.0 \text{ mg/dL}$ eran clasificados como valores controlados y finalmente, valores por encima de 131.0 mg/dL , eran valores de no controlados. En general, los valores de hipoglucemia son también valores no controlados. La clasificación sirve para que sea posible entender mejor el perfil glucémico de los pacientes. De esta forma, la clasificación de la glucemia en ayunas demostró que 4.8% de los pacientes del grupo control presentaban cifras de hipoglucemia y 69.0% cifras de no controladas, mientras 26.2% presentaba valores controlados. El valor medio de la glucemia en ayunas para los hombres fue de $133.01 \pm 31.47 \text{ mg/dL}$, siendo el 70.8% de ellos valores no controlados de glucemia, y de estos 8.3% eran valores de hipoglucemia. Entre las mujeres la glucemia presentó una media relativamente más elevada que los hombres ($154.97 \pm 31.35 \text{ mg/dL}$), y en realidad 77.8% de las mujeres no tenían sus cifras de glucemia en ayunas controladas, siendo que solo 22.2% presentaban valores controlados y ninguna presentó valores de glucemia en ayunas clasificados como hipoglucemia (Figura 44).



Leyenda: Hipoglucemia $\leq 70 \text{ mg/dL}$; Controlado $[71\text{-}130 \text{ mg/dL}]$; No controlado $> 131 \text{ mg/dL}$

Figura 44 – Distribución, en el grupo control y por sexo de la glucemia en ayunas final.

Para la hemoglobina glicosilada la clasificación tuvo también en consideración los valores de referencia de la Dirección General de la Salud⁽⁵⁷²⁾, y la individualización de los objetivos terapéuticos, una vez que estos eran pacientes mayores⁽²⁴⁴⁾, y por lo tanto un control muy apretado en estos pacientes, podría no ser la mejor estrategia, por el riesgo de hipoglucemia. Así, se consideran valores de HbA_{1c} *excelentes* para valores inferiores a 7.0%, la HbA_{1c} fue considerada *muy buena* para valores entre valores de 7.1-7.5% y fueron clasificados como *buenos* los valores entre 7.5%-8.0%. Todos estos valores, al final se podrían clasificar como controlados. Valores de HbA_{1c} por encima de 8.1%, fueron clasificados como *no controlados*, aun que, para algunos pacientes, este pudiera ser un valor aceptable, dado por ejemplo su riesgo de hipoglucemia. No obstante, para el análisis estadístico, se consideró como no controlado. Así, 27.9% de los pacientes del grupo control presentaban valores no controlados para la hemoglobina glicosilada al final del estudio, 25.6% valores muy buenos y 46.5% tenían valores considerados como buenos. Ningún paciente del grupo control presentó valores de HbA_{1c} clasificado como excelente. Entre los hombres la media de la HbA_{1c} fue de $7.84 \pm 0.62\%$, donde 20.0% de los pacientes no tenía sus valores controlados, y 40.0% presentó valores clasificados como bueno o muy bueno. Lo mismo ocurrió con las mujeres, ninguna presentó valores excelentes, solo 5,6% presentaba valores muy buenos de HbA_{1c} y en un 38.9% no estaban controlados. Un 55.6% de las mujeres presentó valores buenos de HbA_{1c} (Figura 45). La media de la HbA_{1c}, tal como la glucemia en ayunas, fue mayor para las mujeres ($8.21 \pm 0.69\%$).



Leyenda: Muy bueno [7.1-7.5%]; Bueno [7.6-8.0%]; No controlado [$\geq 8.1\%$]

Figura 45 – Distribución, en el grupo control y por sexo de la hemoglobina glicosilada final.

• Grupo Intervención

En el *grupo intervención*, el valor medio final del peso fue de 74.05 ± 14.17 Kg con una mediana del IMC de 27.78 Kg/m^2 , valor aún considerado como pre-obesidad según la clasificación de la OMS⁽⁵⁹⁵⁾ (Tabla XXII). Entre los hombres, el peso medio fue de 77.46 ± 12.04 Kg con una mediana del IMC de 26.56 Kg/m^2 , mientras entre las mujeres del grupo intervención el peso medio fue de 69.56 ± 15.78 Kg con una mediana del IMC de 28.07 Kg/m^2 . Tanto en los pacientes del grupo como entre los sexos, el valor de la mediana del IMC se clasificó como pre-obesidad, con las mujeres presentando un valor más elevado de IMC que los hombres. En realidad, 48.0% de los hombres presentaron pre-obesidad, y 28.0% peso normal. En las mujeres, solo el 15.8% fueron clasificadas como pre-obesas, pero un 42.2% presentaban un cualquier grado de obesidad, contrariamente a 24.0% de los hombres (Figura 46).

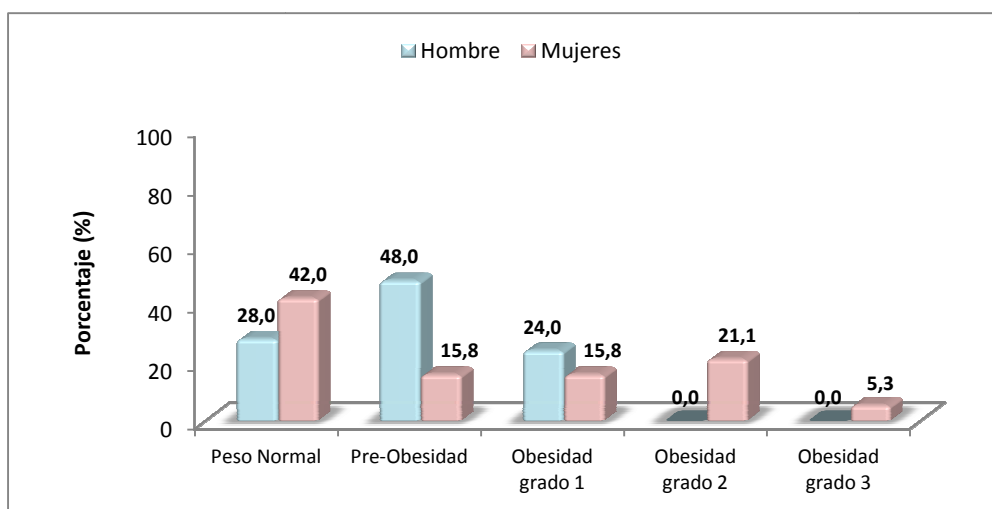


Figura 46 – Distribución, por sexo, de la clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) final (*Grupo intervención*).

Relativo al perímetro abdominal, el valor medio de los pacientes fue de 87.50 ± 8.44 cm, pero este es un parámetro en el que tenemos que considerar el sexo, así, entre los hombres, el valor medio fue de 89.36 ± 6.84 cm, mientras para las mujeres el valor fue de 85.05 ± 9.83 cm (Tabla XXII). El valor medio del perímetro abdominal masculino estaba en los valores de referencia (≤ 94 cm), donde se consideraron 80.0% de los pacientes controlados. No obstante, el valor de las mujeres estaba por encima del valor de referencia (≤ 80 cm) y 52.6% de ellas no presentaron este parámetro controlado.

Los valores de la mediana de la presión arterial sistólica y diastólica fueron de 141.0 mmHg y 76.50 mmHg, respectivamente (Tabla XXII). Las cifras de la PAS estaban por encima de los valores de referencia (≤ 130 mmHg), con 65.9% de los pacientes del grupo intervención no controlados, pero en la PAD, 70.5% de los pacientes estaban controlados con el valor de la mediana (76.50 mmHg) dentro del valor de referencia (≤ 80 mmHg). Considerando los sexos, se ha obtenido un valor de mediana de la PAS igual para ambos los sexos (141.00 mmHg), pero solo 26.3% de las mujeres y 40.0% de los hombres tenían sus cifras controladas. La mediana de la PAD fue de 76.0 mmHg y 77.0 mmHg para los hombres y mujeres, respectivamente, con un porcentaje de control de 72.0% para los hombres y 68.4% para las mujeres.

Con relación al perfil lipídico, la mediana de los valores del colesterol total, colesterol LDL, HDL y triglicéridos fue 152.15mg/dL, 86.45mg/dL, 48.40mg/dL y 119.85mg/dL, respectivamente (Tabla XXII). Para el colesterol total, 86.0% de los pacientes del grupo intervención estaban controlados (<190mg/dL), así como para los TG, con 86.4% de control de las cifras (Figura 47).

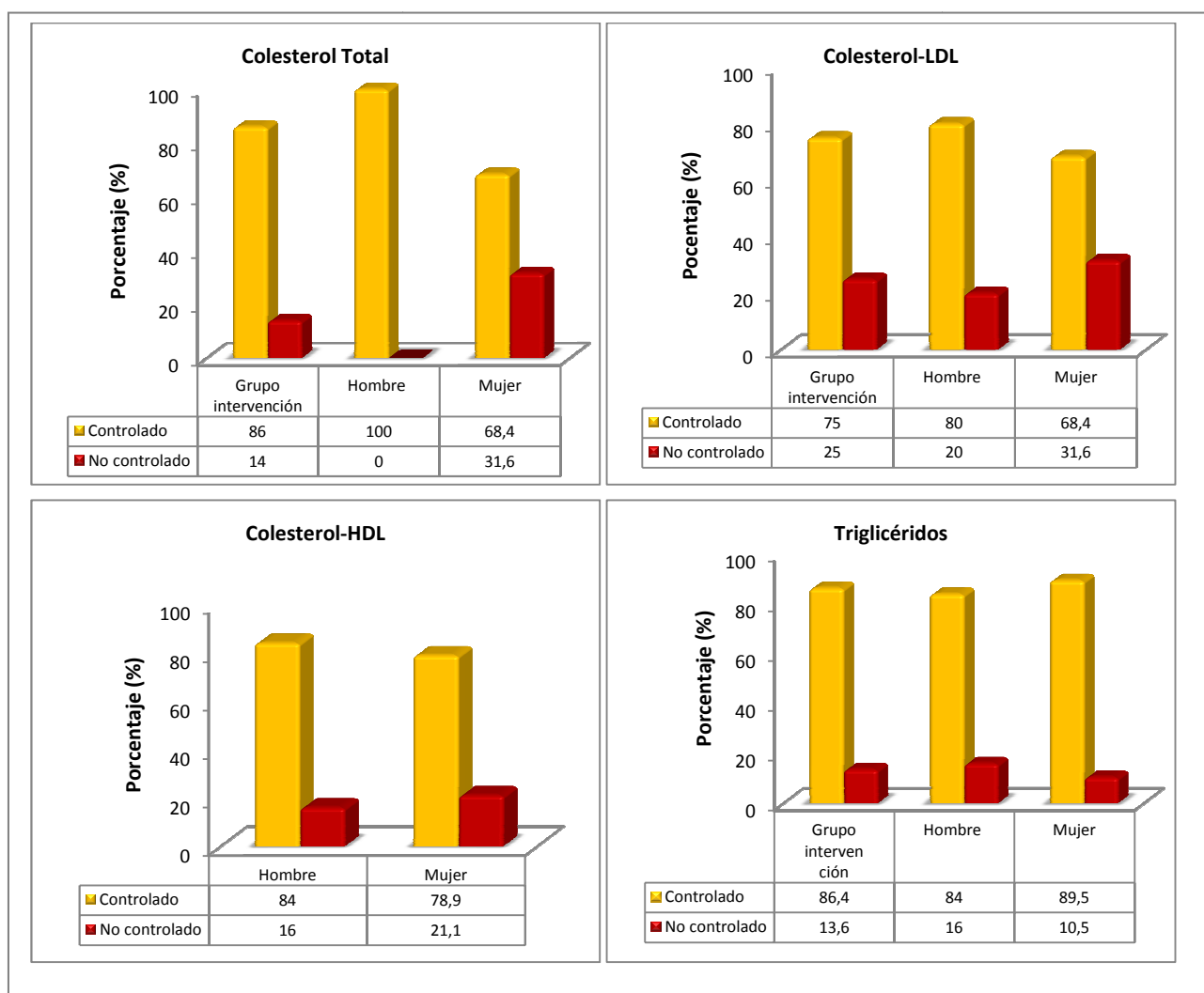
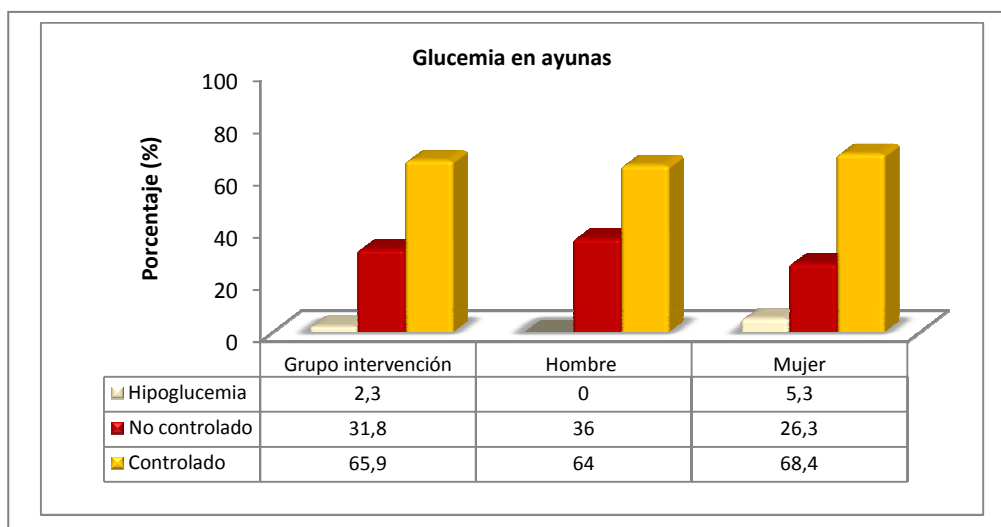


Figura 47 – Distribución, por sexo, del control de los parámetros del perfil lipídico final (*Grupo intervención*). **a)** Control del colesterol total; **b)** Control del colesterol LDL; **c)** Control del colesterol HDL; **d)** Control de los triglicéridos.

Los hombres presentaron un valor de mediana del CT de 150.70mg/dL y 100.0% de control de sus cifras, mientras las mujeres presentaron un valor de mediana de 153.0mg/dL y un porcentaje de control de 68.4%. Para los triglicéridos, los valores entre los sexos fueron muy similares, con 119.4mg/dL y 120.30mg/dL de mediana y un porcentaje de control de 84.0% y 89.5% para los hombres y mujeres, respectivamente.

En el caso del colesterol LDL, el valor de la mediana (86.45mg/dL) se situó por debajo del valor de referencia, y se verificó que 75.0% de los pacientes presentaban este parámetro controlado. Entre los sexos, los resultados de la mediana del valor del colesterol LDL fueron de 88.40mg/dL para los hombres, con 80.0% de control de las cifras, y 83.90mg/dL para las mujeres con 68.4% de control. Con relación al colesterol HDL, por este ser un parámetro cuyos valores son definidos en función del sexo, el valor general de la mediana no representa con veracidad los resultados. Por lo tanto el análisis tuvo que ser hecho en función del sexo. Para el sexo masculino la mediana fue de 48.10mg/dL y el porcentaje de control fue de 84.0%, mientras para las mujeres el valor de la mediana fue de 50.10mg/dL pero el porcentaje de control fue menor (78.9%) (Figura 47).

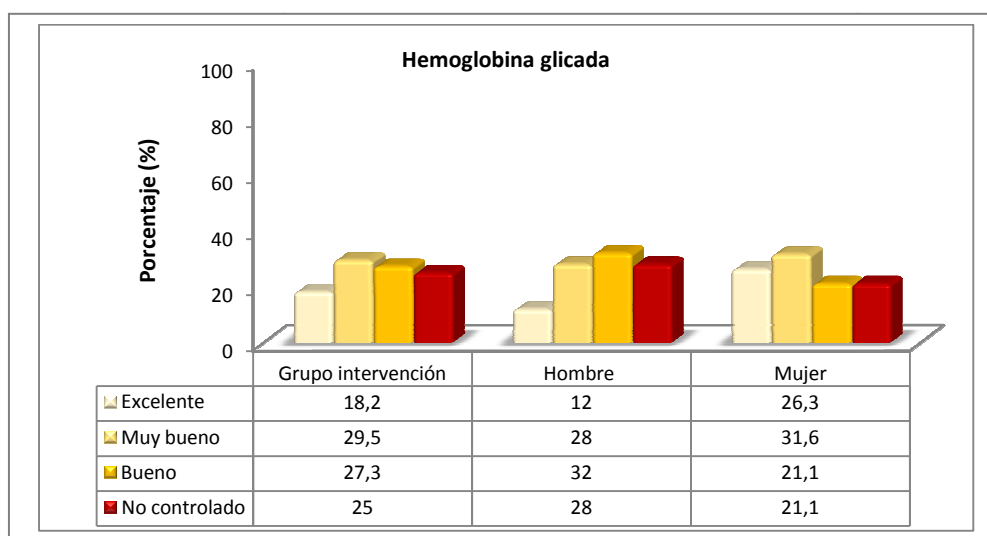
Considerando el perfil glucémico, la media de los valores de la glucemia en ayunas para los pacientes del grupo intervención fue de 117.26 ± 26.79 mg/dL, valor clasificado como normal en la diabetes (Tabla XXII). En realidad, 65.9% de los pacientes presentaban valores de glucemia en ayunas controlados. Considerando los valores para los sexos, se verificó una media de 120.72 ± 22.85 mg/dL para los valores de glucemia entre los hombres y 112.71 ± 31.29 mg/dL entre las mujeres. Entre los hombres fue posible obtener un porcentaje de control de 64.0%, mientras entre las mujeres este porcentaje fue sensiblemente mayor (68.4%) (Figura 48).



Leyenda: Hipoglucemia $\leq 70\text{mg/dL}$; Controlado $[71-130\text{mg/dL}]$; No controlado $>131\text{mg/dL}$

Figura 48 – Distribución, en el grupo control y por sexo de la glucemia en ayunas final.

En cuanto a la hemoglobina glicosilada, la media de los valores del grupo intervención fue de $7.69 \pm 0.83\%$. En realidad, solo 25.0% de los pacientes del GI no presentaron valores de HbA_{1c} controlados ($\geq 8.1\%$). Un 18.2% presentaron valores de HbA_{1c} excelentes, 29.5% valores muy buenos y 27.3% valores buenos de HbA_{1c} . Entre los sexos la media de los valores fue muy similar, con $7.69 \pm 0.66\%$ para los hombres, y $7.69 \pm 1.03\%$ para las mujeres. Distribuyendo los valores por categorías se puede observar que, entre los hombres, 12.0% tenía su HbA_{1c} clasificada como excelente, 28.0% como muy buena, 32.0% como buena y 28.0% presentó un valor de hemoglobina glicosilada clasificado como no controlado. Entre las mujeres, 26.3% presentó valores de HbA_{1c} excelentes, 31.6% valores muy buenos y 21.2% valores buenos. Solo 21.2% ha presentado valores clasificados como no controlados (Figura 49).



Leyenda: Excelente $\leq 7.0\%$; Muy bueno [7.1-7.5%]; Bueno [7.6-8.0%]; No controlado $\geq 8.1\%$

Figura 49 – Distribución, en el grupo intervención y por sexo de la hemoglobina glicosilada final.

Al final del estudio, comparando los resultados entre los grupos, no se verificaron diferencias estadísticamente significativas, con excepción de la glucemia en ayunas ($p < 0,05$), es decir que, al final los valores de las medidas de tendencia central entre los grupos eran similares, con excepción de la glucemia en ayunas, como referido, y por lo tanto se puede afirmar, considerando los valores iniciales y finales en los grupos, que la disminución de la glucemia en ayunas fue mayor y más significativa en el grupo intervención (Tabla XXII).

4.6. Evaluación de la intervención en los parámetros antropométricos y cardiometabólicos

Para evaluar la intervención y las diferencias reales entre los grupos se deberá analizar las diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final del estudio y percibir que diferencias han ocurrido. De este modo se evaluaron los parámetros antropométricos y cardiometabólicos antes y después del período de intervención y se analizaron los resultados, comparando los grupos control e intervención. La tabla XXIII resume todos los resultados obtenidos (antes y después) para los parámetros referidos, presentando las medidas de tendencia central, iniciales y finales, la diferencia estadística entre ellas (*p value*) y la magnitud del efecto ($|d|$), es decir, la diferencia efectiva en el grupo. Este valor ($|d|$) permite evaluar si la diferencia encontrada antes y después de la intervención representa un efecto pequeño ($0,20 \leq |d| < 0,50$), medio ($0,50 \leq |d| < 0,80$) o grande ($|d| \geq 0,80$)⁽⁶⁴³⁾, y por lo tanto entender mejor la magnitud del valor encontrado, que en el grupo intervención reflejará una mayor o menor eficacia de la intervención relativa al control.

Analizando antes y después de la intervención se verificaron diferencias estadísticamente significativas en ambos los grupos (control e intervención), con excepción de la presión arterial diastólica en el grupo intervención (Tabla XXIII). En realidad, tanto en el grupo control como en el grupo intervención han ocurrido diferencias en los parámetros antropométricos y cardiometabólicos que son relevantes en el final del estudio. Solo la presión arterial diastólica del grupo intervención no parece presentar una diferencia estadísticamente significativa después de la intervención realizada en los pacientes. En verdad, este parámetro ya presentaba inicialmente cifras controladas (79.50mmHg) en la mayoría de los pacientes. Es decir que, en la intervención, el objetivo para la mayoría de los pacientes fue solo mantener sus cifras controladas, por lo que la diferencia no parece significativa después de la intervención.

Analizando los *datos antropométricos*, se percibe que existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos cuando se evaluaron en el inicio y el final del estudio ($p < 0.05$), con disminución en las medidas de tendencia central en los dos casos (Tabla XXIII). Evaluadas las diferencias en porcentaje, se observó una disminución en el peso del grupo control de -1.98% (-1.11Kg), una disminución en el IMC (-1.97%; -0.80Kg/m²) y en el perímetro abdominal (-1.28%; -1.3cm). La disminución de estos parámetros fue mayor en los hombres que en las mujeres [Figura 50a)]. Las disminuciones aparentes, tanto en las medidas de tendencia central, con significancia estadística, como en las diferencias relativas ($\Delta\%$), resultaron, sin embargo, en una magnitud del efecto pequeña para el peso ($|d|=0.428$) y para IMC ($|d|=0.441$) y una magnitud del efecto media para el perímetro abdominal ($|d|=0.728$). Comparando con los resultados del grupo intervención se observó que ocurrió una diferencia de -4.04% (-2.55Kg) en el peso de los pacientes, -4.03% (-0.88Kg/m²) en el IMC, y -2.50% (-2.41cm) en el perímetro abdominal. En el peso y en el IMC, las disminuciones mayores fueron registradas en los hombres, mientras en el perímetro abdominal la diferencia fue igual en ambos sexos [Figura 50b)]. Los valores de las diferencias fueron mayores en el grupo intervención que en el grupo control. En realidad, la magnitud del efecto en el peso fue grande ($|d|=0.952$) y en el IMC y perímetro abdominal fue medio ($|d|=0.706$ y $|d|=0.796$, respectivamente) (Tabla XXIII).

Es decir que, aunque en ambos los grupos, tengan existido disminuciones en los parámetros antropométricos, con diferencias estadísticamente significativas, la magnitud del efecto fue mayor en el grupo intervención que en el grupo control, para la mayoría de las variables, por lo que es posible afirmar que la intervención ha presentado resultados más favorables al final del estudio.

Tabla XXIII – Descripción de los parámetros antropométricos y cardiometabólicos antes (inicial) y después (final) de la intervención.

	Total (n=87)		Grupo Control (n=43)		P value	d	Grupo Intervención (n=44)		P value	d
	Medida de tendencia central Inicial	Medida de tendencia central Final	Medida de tendencia central Inicial	Medida de tendencia central Final			Medida de tendencia central Inicial	Medida de tendencia central Final		
Peso (Kg)	76.94 ±13.69	75.10±13.22	77.28 ±12.50	76.17 ±12.25	0.008	0.428	76.60 ±14.90	74.05±14.17	0.000	0.952
IMC (Kg/m ²) [‡]	27.93	27.35	28.22	27.42	0.004 [§]	0.441	27,83	26.95	0.000 [§]	0.706
Perímetro abdominal (cm)	89.05 ±8.55	87.18±7.87	88.16 ±7.74	86.86 ±7.32	0.000 [§]	0.728	89.91 ±9.28	87.50±8.44	0.000 [§]	0.796
Presión arterial (mmHg) [‡]										
Sistólica	148.00	141.00	145.00	140.00	0.000 [§]	0.641	153.00	141.00	0.000 [§]	0.625
Diastólica	81.00	78.00	82.00	78.00	0.040 [§]	0.313	79.50	76.50	0.090 [§]	0.256
Perfil Lipídico (mg/dL) [‡]										
Colesterol Total	174.70	156.80	189.30	166.20	0.000	0.690	167.10	152.15	0.000	0.951
Colesterol LDL	98.60	90.60	102.00	97.80	0.001 [§]	0.487	98.35	86.45	0.000 [§]	0.647
Colesterol HDL	43.10	49.20	46.00	50.20	0.000	1.145	42.80	48.40	0.000	1.309
Triglicéridos	129.30	110.20	129.30	99.5	0.000 [§]	0.650	128.50	119.85	0.001 [§]	0.521
Perfil glucémico [‡]										
Glucemia ayunas (mg/dL)	164.89±34.47	129.59±32.33	162.31±28.03	142.20±32.92	0.000 [§]	0.699	167.42±39.94	117.26±26.79	0.000 [§]	0.830
HbA1c (%)	8.40±0.99	7.84±0.77	8.20±0.72	7.99±0.67	0.000 [§]	0.653	8.60±1.19	7.69±0.83	0.000 [§]	0.858

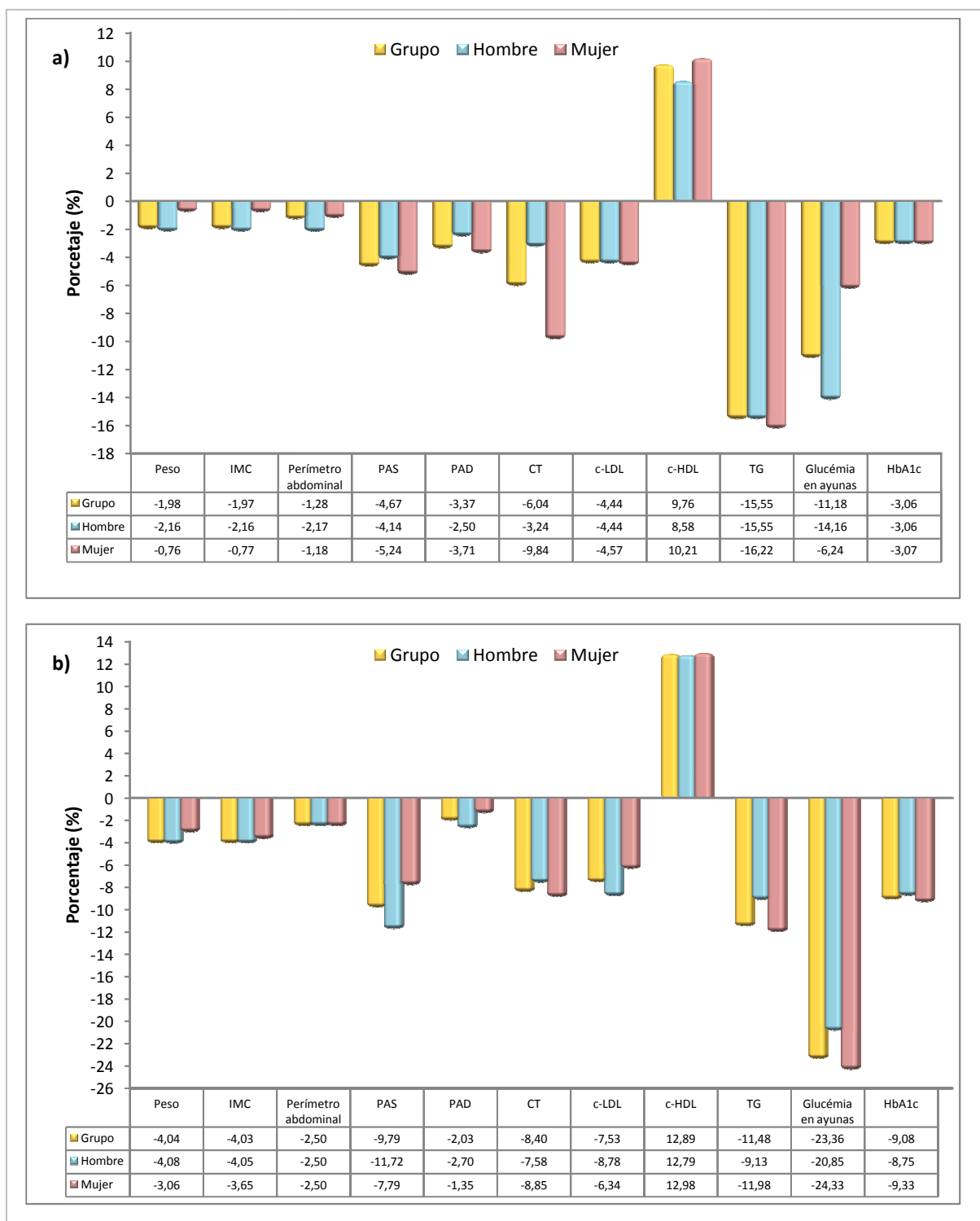
[‡]Mediana, por presencia de valores atípicos

[§]Wilcoxon test

Leyenda: Efecto pequeño Efecto medio Efecto grande

La *presión arterial sistólica* presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en ambos grupos en el final del estudio. Analizando la magnitud del efecto se observa un efecto medio en ambos grupos, pero un poco mayor en el grupo control ($|d| = 0.641$) que en el grupo intervención ($|d| = 0.625$). A pesar de que el porcentaje de diferencia en el grupo intervención es mayor (-9.79%; -12mmHg) que en el grupo control (-4.67%; -5mmHg), parece que, en el grupo control, la disminución de la presión arterial sistólica presentó una mayor significancia que en el grupo intervención (Tabla XXIII). Analizando las diferencias relativas ($\Delta\%$) entre los valores iniciales y finales de la *presión arterial diastólica*, en el grupo control, se percibe que la disminución fue mayor en este grupo, con -3,37% (-4mmHg) que en el grupo intervención (-2.03%; -3mmHg), posiblemente porque el valor de la mediana inicial en el grupo intervención estaba ya por debajo del valor de referencia [Figura 50a) e b)].

En el *perfil lipídico* se han verificado también diferencias estadísticamente significativas en ambos los grupos antes y después de la intervención ($p < 0,05$) (Tabla XXIII). Analizando las diferencias relativas ($\Delta\%$) en los parámetros del perfil, se constató que las diferencias en el grupo intervención fueron mayores en el colesterol total (-8.40%; -14.95mg/dL), colesterol LDL (-7.53%; -11.9mg/dL) y colesterol HDL (+12.89%; +5.6mg/dL) que en el grupo control, con una disminución de -6.04% (23.1mg/dL) en el CT, una disminución de -4.44% (4.2mg/dL) en el colesterol LDL y un aumento de 9.76% (+4.2mg/dL) en el colesterol HDL. No obstante, en el grupo control la diferencia en los triglicéridos fue mayor (-15.55%; -29.8mg/dL) que en el grupo intervención (-11.48%; -8.65mg/dL). Analizando entre los sexo, se verificó que las diferencias para el colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos fue mayor en las mujeres que en los hombres. En el colesterol LDL, la diferencia fue mayor en los hombres del grupo intervención que en las mujeres, pero en el grupo control han permanecido las mujeres con una mayor diferencia [Figura Pa) y Pb)]. En realidad, cuando fue evaluada la magnitud del efecto, se verificó que en el grupo intervención el efecto fue mayor para los parámetros en los cuales las diferencias fueron más acentuadas (CT, c-LDL y c-HDL) y en el grupo control el efecto en los triglicéridos fue mayor ($|d| = 0.650$) que en el grupo intervención ($|d| = 0.521$).



Leyenda: CT – Colesterol total; c-HDL – Colesterol *High Density Lipoprotein*; c-LDL – Colesterol *Low Density Lipoprotein*; HbA_{1c} – Hemoglobina Glicosilada; IMC – Índice de Masa Corporal; PAD – Presión Arterial Diastólica; PAS – Presión Arterial Sistólica; TG – Triglicéridos

Figura 50 – Diferencias de los parámetros antropométricos y cardiometabólicos (inicio y final). **a)** Grupo control; **b)** Grupo intervención.

Dado que la mediana inicial de los triglicéridos en el grupo intervención era un valor considerado, según los valores de referencia ($<150.0\text{mg/dL}$), una cifra controlada (128.50mg/dL), el objetivo del plan de cuidados en el grupo intervención fue, principalmente el de mantener las cifras de los pacientes controladas. Sin embargo, dado que el valor de la mediana de los triglicéridos del grupo control era también un valor considerado como controlado (129.30mg/dL), se puede afirmar que, la intervención no fue tan eficaz en mejorar las cifras de triglicéridos como los cuidados clínicos aislados. Pero, analizando el perfil lipídico en su globalidad, se puede afirmar que la magnitud del efecto fue mayor que en el grupo intervención, teniendo en cuenta que en este grupo la mayoría de los parámetros presentaron una magnitud del efecto mayor que en el grupo control.

Analizando el *perfil glucémico*, se verificó que las diferencias fueron mayores en el grupo intervención, tanto en la glucemia en ayunas (-23.36% ; -50.16mg/dL) como en la HbA_{1c} (-9.08% ; -0.91%), que en el grupo control, con una disminución de -11.18% (-20.11mg/dL) en la glucemia en ayunas y una disminución de -3.06% (-0.21%) en la HbA_{1c} . En el grupo control, en la glucemia en ayunas, se ha registrado una diferencia mayor en los hombres que en las mujeres, aunque en la hemoglobina glicosilada los valores sean muy similares [Figura 50a)]. En el grupo intervención, para ambos los parámetros del perfil glucémico, fueron las mujeres quienes han registrado una mayor diferencia. Considerando que en el final del estudio ambos grupos presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) para el perfil glucémico, es importante evaluar la magnitud del efecto. Así, se ha verificado que para los dos parámetros del perfil glucémico la magnitud del efecto fue relativamente mayor en el grupo intervención que en el grupo control, con un gran efecto tanto en la glucemia en ayunas ($|d|=0.830$) como en la HbA_{1c} ($|d|=0.858$), contrariamente al efecto medio verificado en el grupo control ($|d|=0.699$ para la glucemia y $|d|=0.653$ para la HbA_{1c}). Es decir que, aunque se tengan verificado diferencias estadísticamente significativas en el final del estudio en ambos los grupos, en el grupo intervención el efecto fue relativamente mayor que en el grupo control. Por lo que se puede afirmar que el plan de cuidados aplicado en el grupo intervención se mostró eficaz en la disminución, tanto de la glucemia en ayunas como de la HbA_{1c} .

4.7. Conocimiento sobre la diabetes y su tratamiento

En la diabetes, el conocimiento de la patología y su tratamiento es muy importante para que los pacientes puedan alcanzar sus objetivos de control de la diabetes. En este sentido, la educación de los pacientes del grupo intervención fue realizada con el objetivo de que los pacientes pudieran adquirir no solo conocimientos con relación a su terapéutica farmacológica, si no también conocimientos relativos a su patología y tratamiento no farmacológico (alimentación, ejercicio físico, cuidados con los pies y auto monitorización de la glucemia). Los pacientes fueron preguntados como clasificarían su conocimiento con relación a los varios aspectos de la diabetes y su tratamiento, en una escala de 1 a 5 puntos (1–conocimiento muy bajo; 2–conocimiento bajo; 3–buen conocimiento; 4–conocimiento muy bueno; 5–conocimiento excelente).

4.7.1. Resultados pre-intervención

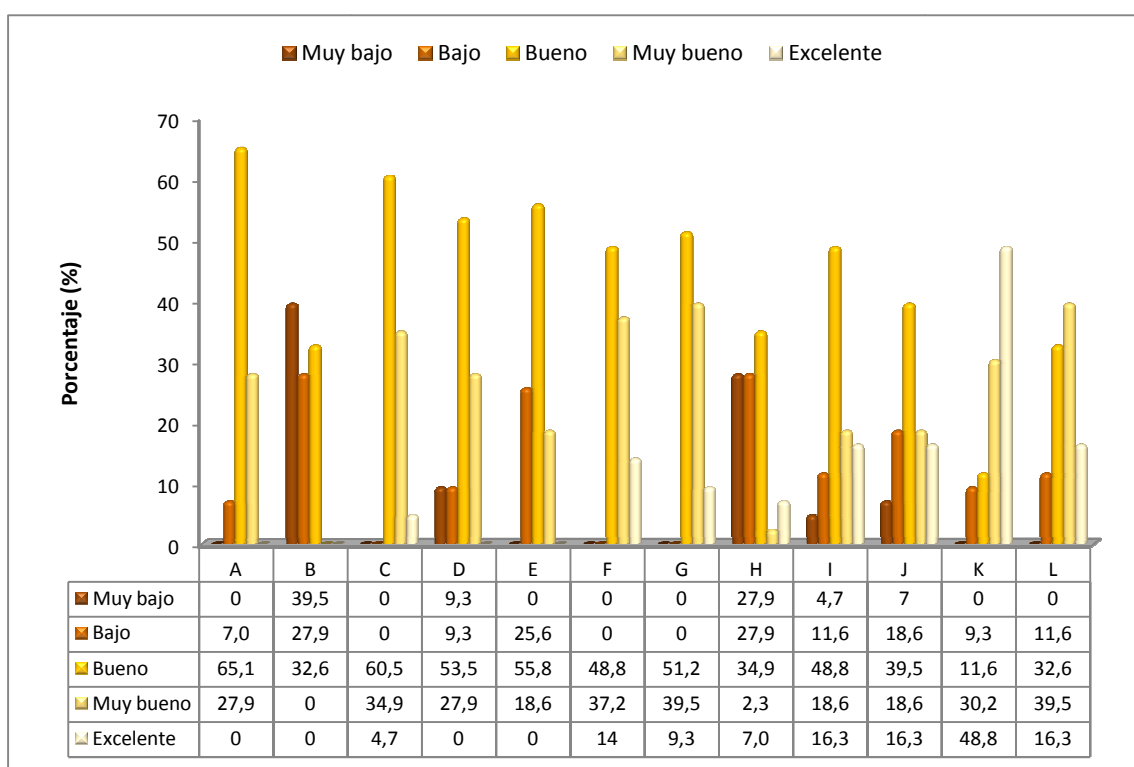
- **Grupo control**

En el grupo control, inicialmente, el conocimiento de los pacientes con relación a *todos los cuidados con la diabetes* reveló una moda de 3, es decir, un “buen conocimiento”. Cerca del 65% de los pacientes clasificaron su conocimiento general como “bueno”, un 27.9% lo clasificaron como “muy bueno” y solo 7.0% lo han clasificado como “bajo” (Figura 51). Los resultados fueron muy similares entre los sexos. Tanto los hombres (68.0%) como las mujeres (61.1%) han clasificado su conocimiento como “bueno”, aunque más mujeres han clasificado su conocimiento como “bajo” (11.1%) (Figura 52).

Con relación al *manejo del stress*, el conocimiento se reveló “muy bajo”, donde un 39.5% de los pacientes han clasificado su conocimiento como tal y 27.9% como “bajo” (Figura 51). Este “muy bajo” o “bajo” conocimiento fue mayor entre las mujeres (50.0% y 27.8%, respectivamente) que entre los hombres, que han clasificado su

conocimiento sobre el manejo del stress como “bueno” (40.0%), aunque un 32.0% lo han clasificado como “muy bajo” y 28.0% como “bajo” (Figura 52).

En relación a la *dieta para controlar la glucemia*, los pacientes del grupo control han clasificado su conocimiento como “bueno”. En realidad, ninguno paciente ha considerado que su conocimiento era “bajo” o “muy bajo”. Un 60.5% lo ha clasificado como “bueno”, 34.9% como “muy bueno” y un 4.7% ha considerado que su conocimiento sobre la dieta era “excelente” (Figura 51). Entre los sexos, los resultados fueron muy similares, con 60.0% de los hombres y 61.1% de las mujeres clasificando su conocimiento como “bueno”(Figura 52).

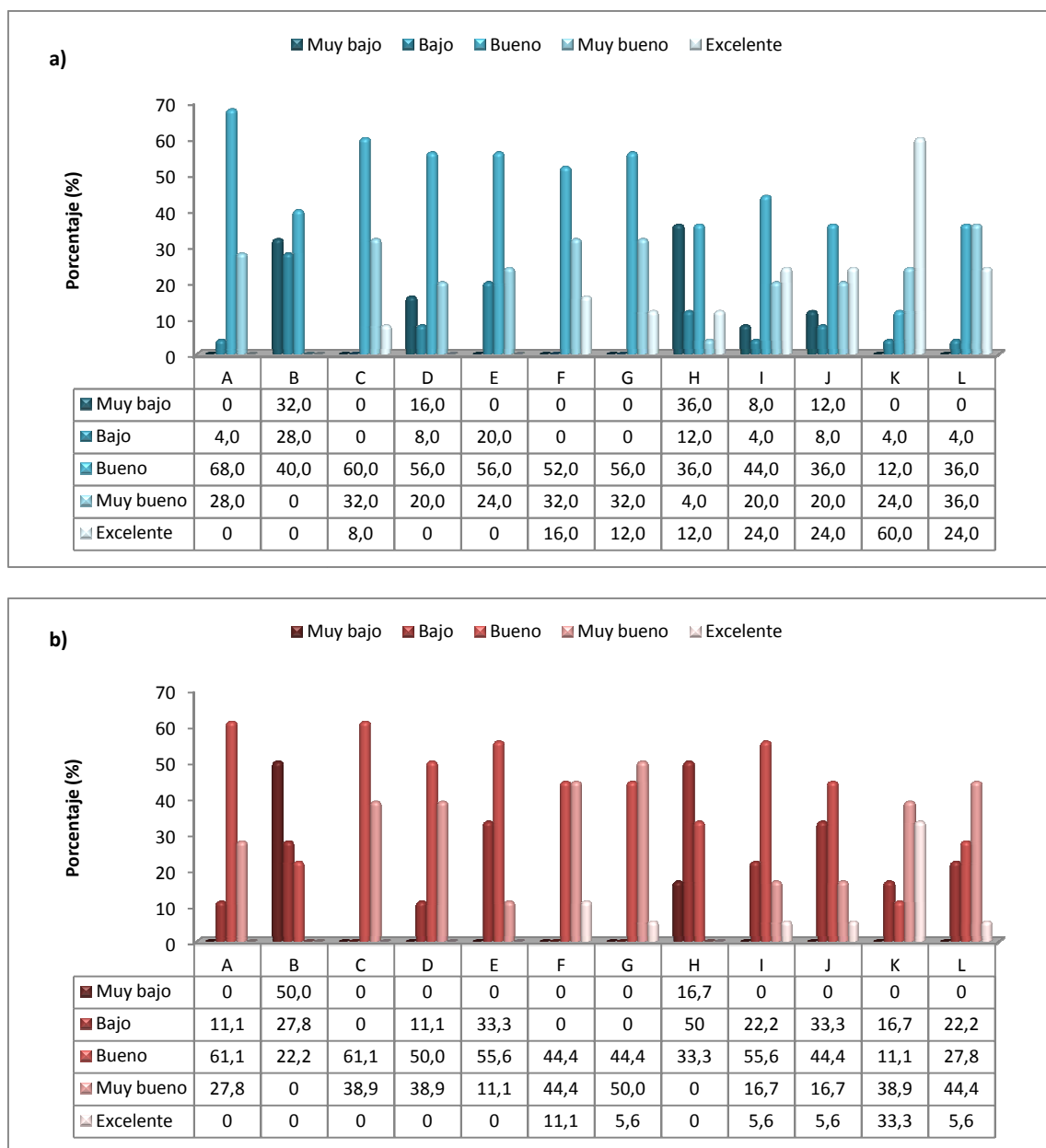


Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

Figura 51 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (*Grupo control*).

El conocimiento relativo a la *práctica de ejercicio físico para controlar la glucemia*, en el grupo control se reveló “bueno”, con 60.5% de los pacientes clasificando su

conocimiento como tal y un 34.9% como “muy bueno”. Ningún paciente ha clasificado su conocimiento como “muy bajo” o “bajo” (Figura 51). Entre los hombres y las mujeres, el nivel de conocimiento fue muy similar, con 60.0% de los hombres y 61.1% de las mujeres clasificando su conocimiento como “bueno”. Sin embargo, ninguna mujer ha clasificado su conocimiento como “excelente”, al contrario de los hombres (8.0%) (Figura 52).



Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

Figura 52 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (Grupo control). **a)** Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; **b)** Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.

Para la mayoría de los pacientes del GC su conocimiento con relación a la *interpretación de los resultados de la monitorización de la glucemia* era “bueno” (48.8%) o “muy bueno” (37.2%). Ninguno de los pacientes ha referido que su conocimiento sobre la interpretación de los resultados era “bajo” o “muy bajo” (Figura 51). Entre los hombres y las mujeres los resultados fueron similares, sin embargo, las mujeres parecen presentar un mayor conocimiento que los hombres, ya que 44.4% ha clasificado su conocimiento como “muy bueno” y solo 32.0% de los hombres lo han clasificado del mismo modo (Figura 52).

Con relación al *conocimiento de cómo la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia*, la mayoría de los pacientes lo han clasificado como “bueno”, aunque las mujeres presentaron una moda de 4, es decir, de “muy bueno” conocimiento. En la generalidad del grupo control, un 51.2% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “bueno” y 39.5% como “muy bueno” (Figura 51). Entre los hombres, un 56.0% lo han clasificado como “bueno” y 32.0% como “muy bueno”. Al contrario, 50.0% de las mujeres han clasificado su conocimiento como “muy bueno” y 44.4% como “bueno”. No obstante, 12.0% de los hombres han referido tener un conocimiento “excelente”, aunque solo 5.6% de las mujeres lo han clasificado como tal (Figura 52).

Relativo al conocimiento sobre la *prevención y tratamiento de la hipo o la hiperglucemia*, el conocimiento general del grupo control fue “bueno” y “bajo”, para la hipo y hiperglucemia, respectivamente. Cerca del 49% de los pacientes han clasificado su conocimiento con relación a las hipoglucemias como “bueno” y 16.3% lo han clasificado como “muy bajo” o “bajo”. Con relación a la prevención y tratamiento de la hiperglucemia, 34,9% lo han clasificado como “bueno”, pero un 48.0% lo han clasificado como “muy bajo” o “bajo”. Es decir que, con relación a la prevención y tratamiento de las complicaciones a corto plazo, los pacientes del GC presentaron un mayor conocimiento para las hipoglucemias que para las hiperglucemias (Figura 51). Entre los sexo los resultados fueron muy similares con relación al conocimiento de la prevención y tratamiento de las hipoglucemias, con 44.0% de los hombres y 55.6% de las mujeres clasificando su conocimiento como “bueno”. No obstante, el conocimiento relativamente a la prevención y tratamiento de las hiperglucemias reveló resultados

diferentes entre los hombres y las mujeres. Entre los hombres, su conocimiento se ha revelado “muy bajo” (36.0%) o “bajo” (12.0%), mientras entre las mujeres, solo 16.7% han clasificado como “muy bajo” y 50.0% como “bajo”. Sin embargo, 16.0% de los hombres ha clasificado su conocimiento sobre la prevención y tratamiento de la hiperglucemia como “muy bueno” o “excelente”, mientras ninguna mujer lo ha hecho (Figura 52).

El conocimiento sobre la *prevención de las complicaciones a largo plazo* se reveló “bueno” en el grupo control. Un 39.5% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “bueno”, 18.6% como “muy bueno” y 16.3% como “excelente” (Figura 51). Entre los sexos el nivel de conocimiento fue muy similar, presentado ambos un nivel bueno de conocimiento. Entre los hombres, un 36.0% ha clasificado su conocimiento como “bueno”, 20.0% lo ha clasificado como “muy bueno” y 24.0% como “excelente”. Entre las mujeres, ninguna ha clasificado su conocimiento con relación a la prevención de las complicaciones a largo plazo como “muy bajo”, pero 33.3% lo ha clasificado como “bajo”. Sin embargo, 44.4% ha clasificado el conocimiento como “bueno”, 16.7% como “muy bueno” y un 5.6% como “excelente” (Figura 52).

El conocimiento de los *cuidados a tener con los pies* fue “excelente” entre el grupo control, con 48.8% de los pacientes clasificando su conocimiento como tal y un 30.2% como “muy bueno”. Solo un 9.3% ha clasificado su conocimiento como “bajo” (Figura 51). Entre los sexos, los hombres han presentado un valor de conocimiento mayor (“excelente”) que las mujeres (“muy bueno”). En realidad, 60.0% de los hombres han clasificado su conocimiento sobre los cuidados con los pies como “excelente” y 24.0% como “muy bueno”. Entre las mujeres, un 33.3% ha clasificado su conocimiento como “excelente” y 38.9% como “muy bueno” (Figura 52).

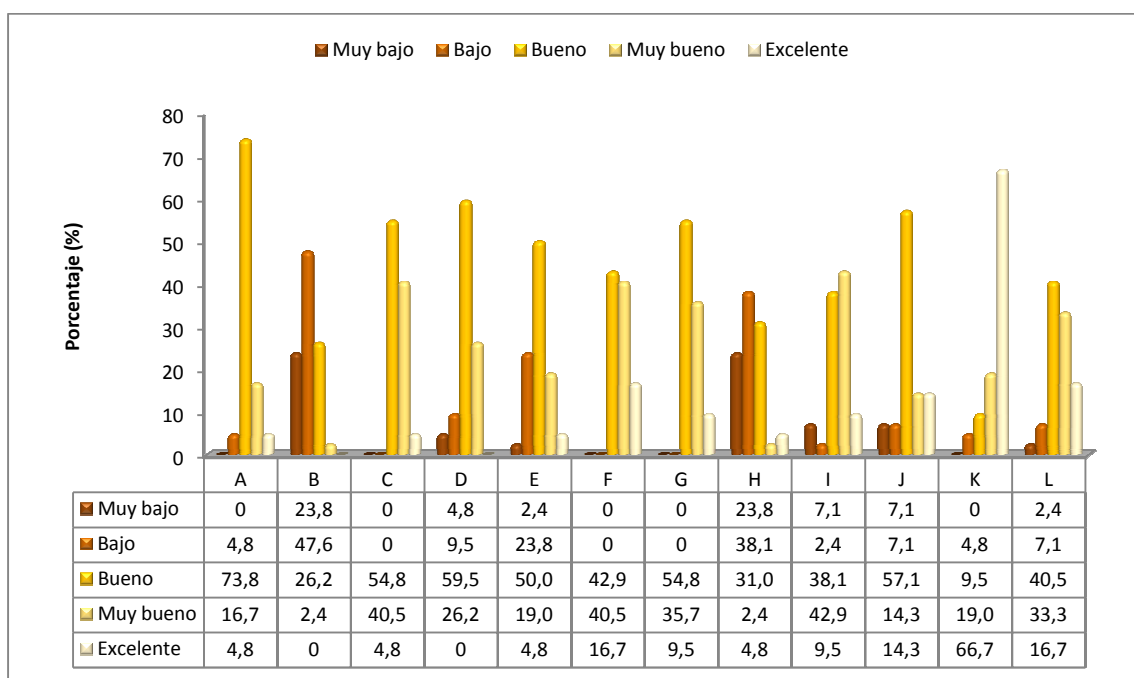
Con relación al conocimiento sobre los *beneficios de mejorar los niveles de glucemia*, la generalidad de los pacientes del GC lo ha clasificado como “muy bueno”. En realidad, 39.5% han clasificado su conocimiento como “muy bueno” y 32.6% como “bueno” (Figura 51). Entre los sexos los resultados del conocimiento han sido diferentes, una vez que los hombres han clasificado, en general, su conocimiento como “bueno” y las mujeres lo han clasificado como “muy bueno”. En realidad, un 36.0% de los hombres ha clasificado su conocimiento como “bueno” y “muy bueno” y 24.0% lo ha clasificado

como “excelente”. Entre las mujeres, un 44.4% de ellas han clasificado su conocimiento relativo a los beneficios de mejorar sus niveles de glucemia como “muy bueno”, 27.8% lo ha clasificado como “bueno” y solo un 5.6% como “excelente” (Figura 52).

- **Grupo intervención**

Al inicio, en el grupo intervención, el conocimiento de los pacientes con relación a *todos los cuidados con la diabetes* se ha revelado “bueno”. Cerca de 74% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “bueno”, 16.7% como “muy bueno” y un 4.8% como “excelente” (Figura 53). Entre los hombres del grupo, su conocimiento fue considerado “bueno”, donde 80.0% ha clasificado su conocimiento sobre todos los cuidados con la diabetes como tal, un 16.0% “muy bueno” y un 4.0% como “excelente”. En realidad, ninguno de los hombres ha clasificado su conocimiento como “bajo” o “muy bajo”. Entre las mujeres, la moda obtenida permite clasificar su conocimiento como “bueno”, aunque un 11.8% de ellas ha clasificado su conocimiento como “bajo”. Un 64.7% lo ha clasificado como “bueno”, 17.6% como “muy bueno” y 5.6% de las mujeres han considerado tener un conocimiento “excelente” relativo a la globalidad de los cuidados con la diabetes (Figura 54).

Con relación al *manejo del stress*, los pacientes del grupo intervención han considerado presentar un “bajo” conocimiento. Se ha verificado que 23.8% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “muy bajo” y 47.6% como “bajo”, mientras 28.6% lo han clasificado como “bueno” o “muy bueno” (Figura 53). Entre los hombres y las mujeres no se detectaron grandes diferencias, ya que 72.0% de los hombres y 70.6% de las mujeres han clasificado su conocimiento con relación a manejar el stress como “muy bajo” o “bajo”. Solo 28.0% de los hombres han clasificado su conocimiento como “bueno” o “muy bueno” y 29.4% de las mujeres ha considerado tener un “buen conocimiento” (Figura 54). El manejo de los sentimientos provocados por la diabetes fue un punto a considerar en el grupo intervención, con derivación al psicólogo, cuando fue necesario enseñar a los pacientes estrategias para mejorar su ansiedad.



Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

Figura 53 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (*Grupo intervención*).

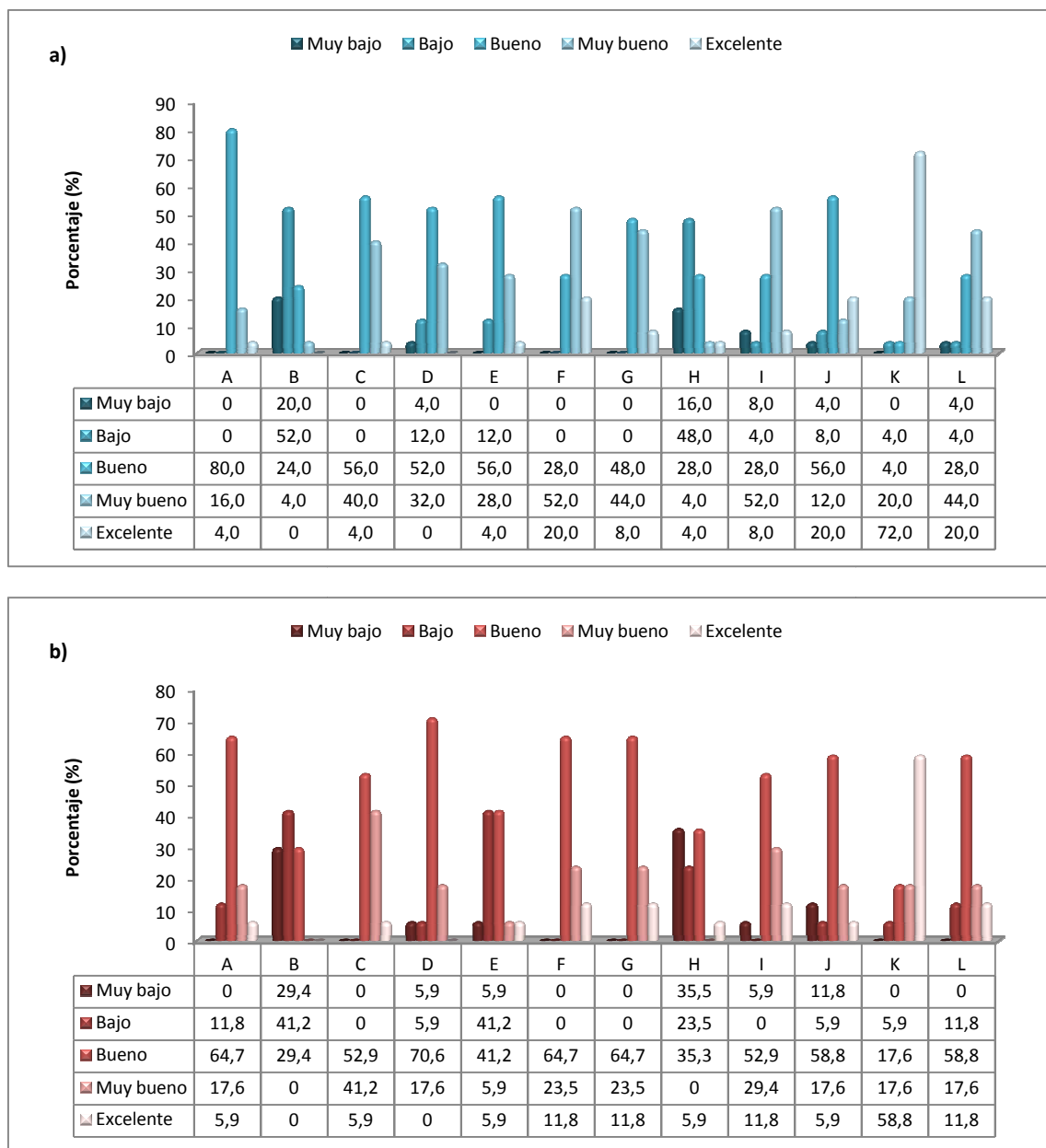
El conocimiento de la *dieta para controlar la glucemia* por los pacientes del GI se ha revelado “bueno”. En realidad, ninguno paciente ha clasificado su conocimiento como “bajo” o “muy bajo”. Cerca de 55% de los pacientes ha considerado que su conocimiento sobre la dieta era “bueno”, 40.5% lo consideró “muy bueno” y 4.8% “excelente” (Figura 53). Entre los hombres, gran parte (56,0%) ha clasificado su conocimiento como “bueno” y 40.0% como “muy bueno”, mientras 4.0% lo consideró como “excelente”. También las mujeres han clasificado mayoritariamente su conocimiento como “bueno” (52.9%), aunque 41.2% y 5.9% lo han considerado como “muy bueno” o “excelente”, respectivamente (Figura 54). No obstante, en el grupo intervención, para los pacientes a quienes fueron detectadas mayores dificultades con relación a la alimentación para controlar su glucemia, se derivaron al dietista o se les enseñaron estrategias para un mejor control de la alimentación. Siempre que hubo oportunidad o siempre que los pacientes presentaron dudas con relación a este tema

durante las consultas, se esclarecieron sus dudas y muchas veces se pedía una fecha de consulta con el dietista.

El conocimiento relativo a la *práctica de ejercicio físico para controlar la glucemia* fue clasificado por los pacientes del grupo como “bueno”. Aunque 14.3% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “muy bajo” o “bajo”, 59.5 % y 26.2% lo han clasificado como “bueno” o “muy bueno”, respectivamente (Figura 53). Entre los hombres y las mujeres, los resultados fueron muy similares, en que un 84.0% de los hombres y 88.2% de las mujeres han considerado tener un “bueno” o “muy bueno” conocimiento relativamente a la práctica de ejercicio físico para el control de la glucemia. Solo 12.0% de los hombres y 5.9% de las mujeres han considerado que su conocimiento era “bajo” (Figura 54). En el grupo intervención la educación con relación al ejercicio físico se ha centrado no solo en incentivar los pacientes a la práctica del ejercicio o a su mantenimiento/aumento, como también, en pacientes con mayores dificultades de movilidad, a la enseñanza de actividades diarias que los pacientes podrían hacer para aumentar sus movimientos y por lo tanto la práctica de actividad física.

Con relación al *conocimiento sobre los medicamentos*, en general en el grupo intervención, el conocimiento fue clasificado por los pacientes como “bueno”. Un 50.0% de los pacientes ha considerado su conocimiento como “bueno”, un 19.0% como “muy bueno” y 4.8% como “excelente”. No obstante, 26.2% de los pacientes consideraron su conocimiento sobre los medicamentos como “muy bajo” o “bajo” (Figura 53). Entre los hombres, el conocimiento fue también clasificado como “bueno”, en que 56.0% lo ha considerado como “bueno”, 28.0% como “muy bueno” y 4.0% como “excelente”. Sin embargo, entre las mujeres el conocimiento fue “bajo”, en que 46.1% ha clasificado su conocimiento como “muy bajo” o “bajo”. Cerca de 41% de las mujeres ha considerado tener un “buen conocimiento”, mientras 5.9% consideró que su conocimiento era “muy bueno” o “excelente” (Figura 54). Relativo a los medicamentos, todos los pacientes del GI han recibido educación terapéutica, no solo para los medicamentos específicos de la diabetes sino también para todos los medicamentos que se les administraban. La educación se ha enfocado en que los

pacientes supieran el nombre del medicamento, su indicación, como tomarlo y las precauciones de su utilización.



Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

Figura 54 – Nivel inicial de conocimiento sobre diabetes (*Grupo intervención*). **a)** Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; **b)** Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.

El conocimiento sobre la *interpretación de los resultados de las mediciones de la glucemia* fue clasificado como “bueno”, y ningún paciente consideró tener un conocimiento “muy bajo” o “bajo”. Un 42.9% lo consideró como “bueno”, un 40.5% como “muy bueno” y un 16.7% como “excelente” (Figura 53). Entre los sexo, los hombres han presentado un nivel de conocimiento mayor que las mujeres, en que 52.0% ha clasificado su conocimiento como “muy bueno” y 28.0% como “bueno”, mientras 20.0% consideró tener un “excelente” conocimiento de interpretación de los resultados. Entre las mujeres, el conocimiento fue “bueno”, en que 64.7% lo ha considerado como tal, 23.5% y 11.8% lo clasificó como “muy bueno” o “excelente”, respectivamente (Figura 54). A todos los pacientes se les ha enseñado los intervalos de valores que se consideraban buenos para el control de su glucemia, los valores considerados como hipoglucemia y los valores para los cuales se consideraba hiperglucemia, bien como, para aquellos que no tenían un registro adecuado, se les ofreció una hoja de registro diario de la glucemia.

El conocimiento con relación al *modo como la dieta, el ejercicio y los medicamentos afectan la glucemia* fue “bueno”. En realidad, ninguno paciente ha clasificado su conocimiento como “muy bajo” o “bajo” y 90.5% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “bueno” o “muy bueno” (Figura 53). Entre los sexos, ambos presentaron un “buen conocimiento”. Un 92.0% de los hombres ha clasificado su conocimiento como “bueno” o “muy bueno”, mientras 88.2% de las mujeres ha clasificado su conocimiento de la misma forma. Sin embargo, 11.8% de las mujeres ha considerado tener un conocimiento “excelente”, mientras solo un 8.0% de los hombres lo ha clasificado como tal (Figura 54).

En relación a la *prevención y tratamiento de las complicaciones a corto plazo* (hipo e hiperglucemia) el conocimiento en el grupo intervención fue “muy bueno” para la prevención y tratamiento de la hipoglucemia, pero “bajo” para la hiperglucemia. En realidad, 81.0% de los pacientes han clasificado su conocimiento con relación a la hipoglucemia como “bueno” o “muy bueno”, mientras 33.4% lo ha clasificado como tal para el conocimiento relativo a la hiperglucemia. Contrariamente, un 9.5% de los pacientes ha clasificado su conocimiento sobre la hipoglucemia como “bajo” o “muy bajo” y 61.9% lo ha clasificado de la misma forma pero para la hiperglucemia (Figura

53). Es decir que los pacientes tenían un mayor conocimiento sobre la prevención y tratamiento de la hipoglucemia, probablemente porque esta es la complicación a corto plazo que más los preocupa por su rapidez de desarrollo. El bajo conocimiento con relación a la prevención y tratamiento de la hiperglucemia se ha debido posiblemente a que esta complicación era ya un problema que los pacientes no habían aún conseguido prevenir/controlar eficazmente, y por eso han clasificado su conocimiento como bajo. Entre los sexos, tanto para el conocimiento de la prevención y tratamiento de la hipoglucemia como de la hiperglucemia, las mujeres han presentado un conocimiento menor que los hombres. Las mujeres han clasificado su conocimiento como “bueno” para la hipoglucemia, mientras los hombres lo clasificaron como “muy bueno”. Las mujeres presentaron un conocimiento “muy bajo” en la hiperglucemia y los hombres un conocimiento “bajo” (Figura 54).

El conocimiento de la *prevención y tratamiento de las complicaciones a largo plazo* de la diabetes fue “bueno”. La mayoría de los pacientes (71.4%) ha clasificado su conocimiento como “bueno” o “muy bueno”, mientras 14.3% lo ha clasificado como “excelente”. Solo 14.2% ha considerado que su conocimiento era “muy bajo” o “bajo” (Figura 53). Entre los sexos, los resultados fueron muy similares, tanto los hombres como las mujeres han clasificado su conocimiento como “bueno”. Entre los hombres, 68.0% ha considerado que su conocimiento era “bueno” o “muy bueno”, mientras 76.4% de las mujeres lo ha clasificado como tal (Figura 54). En la educación sobre la diabetes se profundizó el tema de las complicaciones, tanto a corto como a largo plazo, de modo a que los pacientes pudieran conocer los síntomas de la hipoglucemia y de la hiperglucemia y que consiguieran relacionar las hiperglucemias crónicas con el desarrollo de las complicaciones a largo plazo.

Los *cuidados con los pies* han revelado un conocimiento “excelente” por los pacientes, en los que un 66.7% de los pacientes del grupo intervención han considerado que su conocimiento era “excelente”. Ningún paciente clasificó su conocimiento como “muy bajo”, pero 2.8% lo consideró como “bajo” (Figura 53). Los hombres han presentado un porcentaje más elevado (72.0%) para el conocimiento sobre los cuidados con los pies que las mujeres (58.8%). No obstante, solo 4.0% de los hombres y 5.9% de las mujeres ha clasificado su conocimiento como “bajo” (Figura 54). La presencia asidua

de un podólogo en la clínica de la diabetes puede justificar el nivel elevado de conocimientos de los pacientes con relación a los cuidados con los pies. Contrariamente al dietista, el podólogo no era visto como un profesional que “prohíbe” de hacer algo, sino como un profesional que trata sus pies, una parte importante de su cuerpo y que necesita cuidados específicos en la diabetes. No obstante, en las consultas, siempre que se estimó oportuno, el tema era discutido con los pacientes con el objetivo de reforzar la información del podólogo.

Tabla XXIV – Descripción de los conocimientos sobre la diabetes al inicio del estudio.

Conocimiento sobre:	Medida de tendencia central [¥]		P value [§]
	Grupo Control (n=43)	Grupo Intervención (n=44)	
Todos los cuidados con la diabetes	3	3	0.736
Como manejar el stress	1	2	0.450
La dieta para controlar la glucemia	3	3	0.617
El ejercicio físico en la diabetes	3	3	0.848
Los medicamentos que toma	3	3	0.750
Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia	3	3	0.572
Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia	3	3	0.779
La prevención y tratamiento de la hiperglucemia	3	2	0.132
La prevención y tratamiento de la hipoglucemia	3	4	0.269
La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes	3	3	0.855
Los cuidados con los pies	5	5	0.110
Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia	4	3	0.781
Valor medio de conocimientos	3	3	0.591

[¥] Moda, por presencia de valores atípicos; [§]Mann-Whitney test.

Nivel de conocimiento: 1 – muy bajo; 2 – bajo; 3 – bueno; 4 – muy bueno; 5 – excelente

Relativo a los *beneficios de mejorar los niveles de la glucemia*, el conocimiento de los pacientes del grupo intervención fue “bueno”, en que 73.8% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “bueno” o “muy bueno” (Figura 53). Entre los sexos, el conocimiento parece ser mayor entre los hombres que entre las mujeres. En realidad, 44.0% de los hombres y 17.6% de las mujeres han considerado tener un conocimiento “muy bueno” (Figura 54).

Para los varios parámetros del conocimiento de los pacientes, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p>0.05$), es decir que, inicialmente, tanto el grupo control como el grupo intervención presentaban niveles de conocimiento similares, y por eso comparables (tabla XXIV).

4.7.2. Resultados pos-intervención

- **Grupo control**

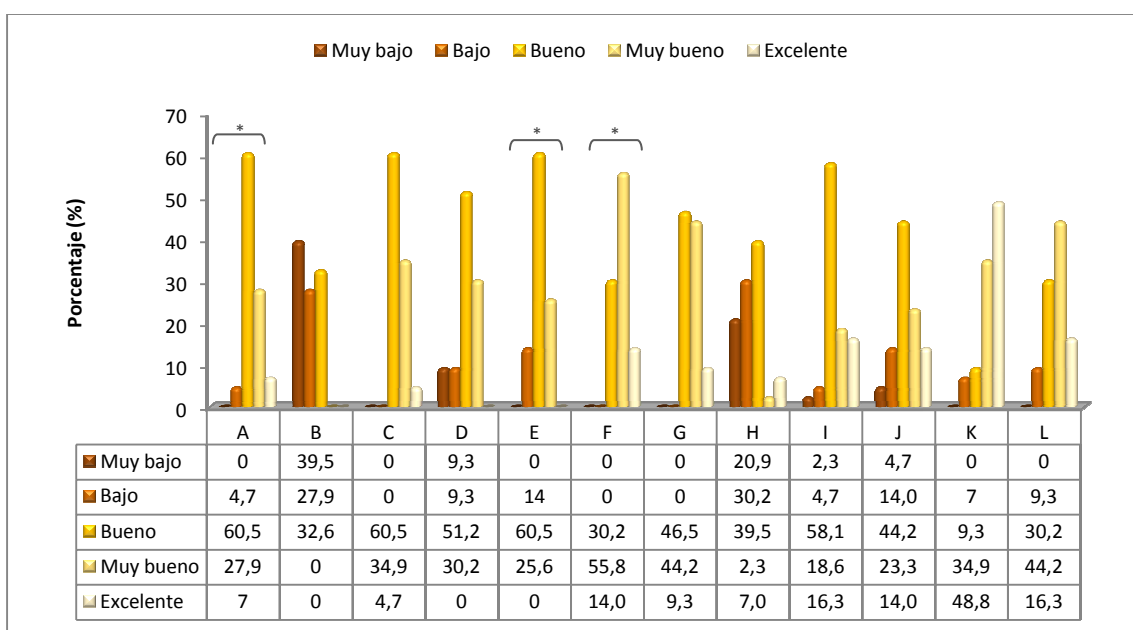
En el grupo control, al final del estudio, la mayoría de los parámetros evaluados del conocimiento de la diabetes y su tratamiento, han mantenido niveles muy similares a los niveles iniciales. Solo el conocimiento relativo a la interpretación de los resultados de las mediciones de la glucemia y el conocimiento sobre la prevención y tratamiento de la hiperglucemia han demostrado un aumento en el valor de la moda inicial. Sin embargo, otros parámetros, aunque no tengan alterado el valor de la moda, han presentado diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan los valores iniciales y finales ($p<0.05$) (Tabla XXV).

El conocimiento relativamente a *todos los cuidados con la diabetes* ha mantenido su moda y por lo tanto, un “buen conocimiento” de los pacientes del grupo control. Un 60.5% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “bueno” y 27.9% como “muy bueno”. Solo 4.7% y 7.0% lo han clasificado como “bajo” o “excelente”, respectivamente (Figura 55). En realidad, la alteración en el conocimiento con relación a todos los cuidados con la diabetes, en el grupo control, ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) cuando fueron comparados los valores iniciales y finales, aunque con un pequeño efecto ($|d|=0.40$) (Tabla XXV).

En el conocimiento sobre el *manejo del stress*, no han ocurrido cambios en las clasificaciones de los pacientes. Los resultados finales fueron iguales a los iniciales. Ningún porcentaje se ha alterado en el grupo control ni entre los sexos. Lo mismo ha ocurrido con el conocimiento de la *dieta para controlar los valores de la glucemia*. Los

pacientes del grupo control han clasificado su conocimiento final del mismo modo que inicialmente, por lo que no se han verificado diferencias significativas ($p>0.05$)(Tabla XXV).

El conocimiento sobre el *ejercicio físico para el control de la glucemia* no ha demostrado grandes modificaciones. Gran parte de los pacientes (51.3%) ha referido tener un conocimiento “bueno” y 30.2% un conocimiento “muy bueno” (Figura 55). La principal alteración ha ocurrido en las mujeres con un aumento de aquellas que han considerado tener un conocimiento “muy bueno”, una vez que, inicialmente 38.9% ha clasificado su conocimiento como “muy bueno” y al final 44.4% lo ha clasificado de la misma forma. Entre los hombres no se ha verificado alteraciones en los niveles de conocimiento (Figura 56). La diferencia verificada, sin embargo, no se ha revelado estadísticamente significativa ($p>0.05$).



Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

* $p<0.05$

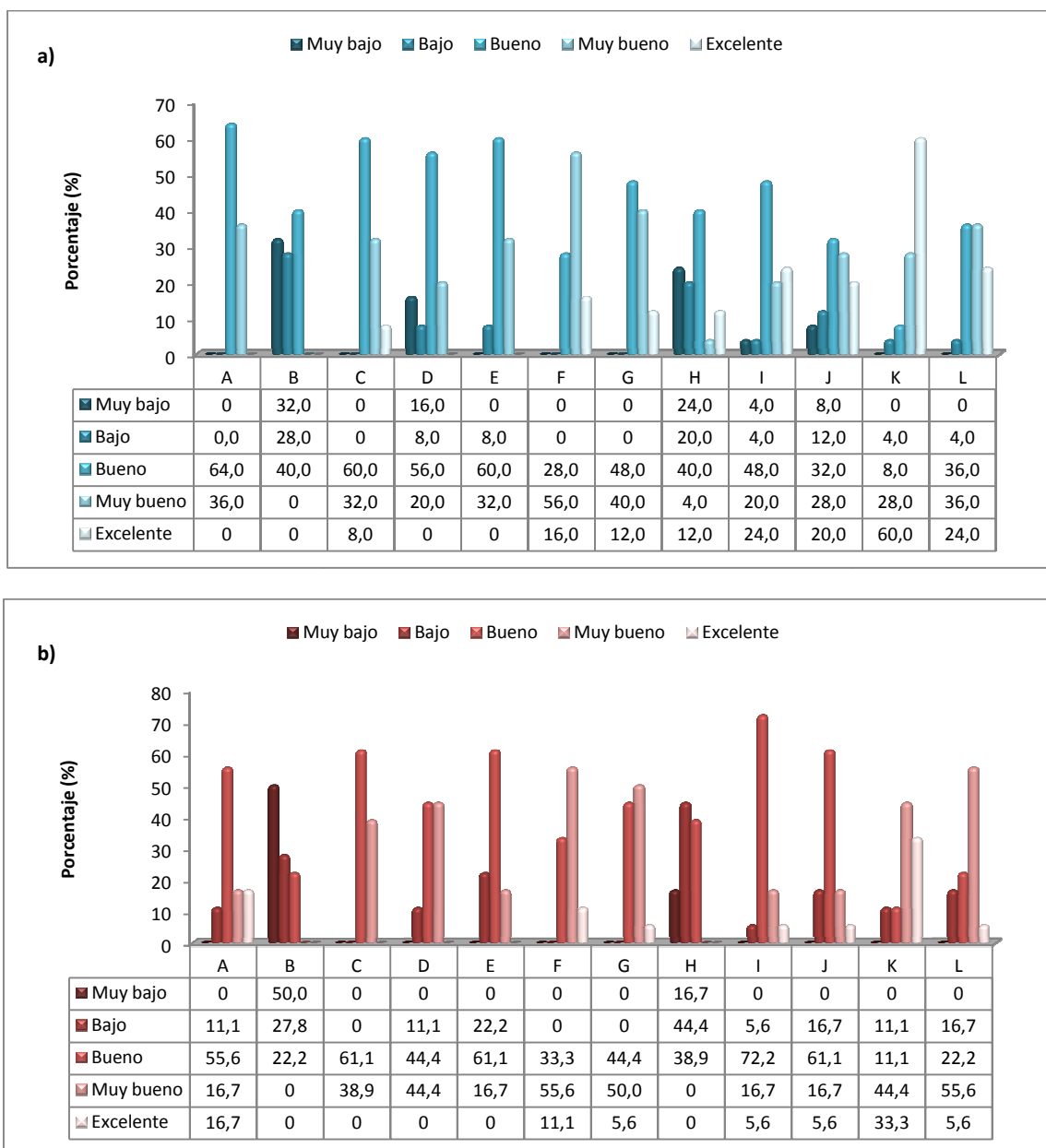
Figura 55 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (*Grupo control*).

En el *conocimiento sobre los medicamentos* utilizados se han verificado cambios, a pesar de que el valor final de la moda se mantuvo como “bueno”. Al final del estudio 60.5% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “bueno” y 25.6% como “muy bueno”, cuando inicialmente 55.8% lo han clasificado como “bueno” y 18.6% como “muy bueno” (Figura 55). Entre los hombres se ha verificado un aumento de los pacientes que han clasificado su conocimiento con relación a los medicamentos como “bueno” (60.0%) y “muy bueno” (32.0%). También entre las mujeres ha ocurrido un aumento similar, donde 61.1% de las mujeres ha clasificado su conocimiento como “bueno” y 16.7% como “muy bueno” (Figura 56). La diferencia entre los valores registrados entre el inicio y el final del estudio ha sido estadísticamente significativa en los pacientes del grupo control ($p < 0.05$). Sin embargo, el efecto fue de pequeña magnitud ($|d| = 0.40$) (Tabla XXV).

El conocimiento sobre la *interpretación de los resultados de la monitorización de la glucemia* se ha revelado de “bueno” para “muy bueno” al final del estudio. En realidad, 55.8% de los pacientes del grupo control han clasificado su conocimiento como “muy bueno”, cuando al inicio, solo 37.2% lo han clasificado así (Figura 55). Tanto los hombres (56.0%) como las mujeres (55.6%) han clasificado mayoritariamente su conocimiento sobre los resultados de la monitorización como “muy bueno” y nadie lo ha clasificado como “muy bajo” o “bajo” (Figura 56). Inicialmente, 32.0% de los hombres y 44.4% de las mujeres han clasificado su conocimiento como “muy bueno”. En verdad, comparando los valores iniciales y finales, se ha verificado una diferencia estadísticamente significativa entre el conocimiento relativo a la interpretación de los resultados de la glucemia ($p < 0.05$), aunque de pequeña magnitud ($|d| = 0.43$) (Tabla XXV).

En el conocimiento sobre la *influencia de la dieta, del ejercicio físico y de los medicamentos en la glucemia*, no se han verificados diferencias en los valores de la moda final, con un “bueno” conocimiento de los pacientes del grupo control, donde 46.5% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como tal (Figura 55). También los valores de la moda en los sexos no se han visto alterados. Sin embargo, entre los hombres se ha verificado un aumento en aquellos que han clasificado su conocimiento como “muy bueno” (40.0%). En las mujeres no se han verificado cambios en el

conocimiento final (Figura 56). A pesar del aumento en el conocimiento de los hombres del grupo control, la diferencia entre los valores iniciales y finales no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) (Tabla XXV).



Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

Figura 56 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (Grupo control). a) Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; b) Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.

Con relación al conocimiento sobre la *prevención y tratamiento de la hiperglucemia* se ha verificado un aumento en el conocimiento de los pacientes del grupo control. A pesar de que el conocimiento general del grupo se mantuvo como “bueno”, se ha verificado un aumento del 34.9% al 39.5% de los pacientes que clasificaron su conocimiento como “bueno”. La modificación se ha verificado en los hombres que, al inicio han presentado valores de conocimiento relativamente más bajos, y al final la moda obtenida fue de 3 (“buen conocimiento”) (Figura 55). En realidad, al inicio, 36.0% de los hombres habían clasificado su conocimiento como “muy bajo” y 36.0% como bueno. Al final, el porcentaje de pacientes con un conocimiento “muy bajo” ha disminuido (24.0%) y el porcentaje de pacientes con un buen conocimiento ha aumentado (40.0%) (Figura 56). No obstante esta alteración, no se ha revelado estadísticamente significativa cuando fueron comparados los valores iniciales y finales ($p>0.05$) (Tabla XXV).

El conocimiento relativamente a la *prevención y tratamiento de la hipoglucemia* no se ha alterado al final del estudio en el grupo control, manteniéndose el nivel de buen conocimiento entre los pacientes del grupo. No obstante, han ocurrido ligeras alteraciones en el conocimiento de los pacientes. Al final, 58.8% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “bueno”, aunque los porcentajes de un conocimiento “muy bueno” y “excelente” se mantuvieron (18.6% y 16.3%, respectivamente). Lo que ha ocurrido fue una disminución de pacientes que han clasificado su conocimiento como “muy bajo” (2.3%) y “bajo” (4.7%) (Figura 55). Alteraciones similares se han verificado en los sexos, con una disminución entre los hombres con un conocimiento “muy bajo” (4.0%) y “bajo” (4.0%), y un aumento en aquellos que lo han clasificado como “bueno” (48.0%). Ninguna mujer ha clasificado su conocimiento como “muy bajo” y solo un 5.6% lo ha clasificado como “bajo”, pero la mayoría (72.2%) ha referido que tenía un buen conocimiento con relación a la prevención y tratamiento de la hipoglucemia (Figura 56). A pesar de la mejoría en el conocimiento de los pacientes del grupo control, la diferencia entre los valores iniciales y finales no ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) (Tabla XXV).

En los parámetros del conocimiento con relación a la *prevención de las complicaciones a largo plazo*, del conocimiento de los *cuidados con los pies* y del conocimiento de los *beneficios de mejorar los niveles de glucemia*, no se han verificado cambios en los valores finales de la moda. Lo que se ha verificado fue un aumento en el porcentaje de pacientes que han clasificado su conocimiento en un nivel superior al inicial. En el conocimiento sobre la prevención y tratamiento se ha verificado que al final, 44.2% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “bueno” y al inicio este porcentaje era de 39.5%. Entre los hombres, 32.0% ha clasificado su conocimiento como “bueno”, 28.0% como “muy bueno” y 20.0% como “excelente”. A pesar del aumento de hombres que han referido un “buen conocimiento”, se ha verificado también que ha ocurrido una disminución de hombres que han clasificado su conocimiento como “excelente”. Entre las mujeres, un 61.1% ha clasificado su conocimiento como “bueno” y el porcentaje de los niveles de un conocimiento “muy bueno” o “excelente” no ha sufrido alteraciones, por lo tanto, la disminución ocurrió en las mujeres con un conocimiento “bajo” (16.7%). En el conocimiento sobre los cuidados con los pies, no se ha verificado ninguna alteración en el nivel de conocimiento (“excelente”), ni en el porcentaje de pacientes que lo ha clasificado como tal. Sin embargo, se ha verificado un aumento de pacientes que han clasificado su conocimiento como “muy bueno” (34.9%), alteración que se pudo verificar en el aumento del nivel de conocimiento de las mujeres (44.4%). Finalmente, con relación al conocimiento sobre los beneficios de mejorar los niveles de la glucemia, se ha verificado que 44.2% de los pacientes ha referido tener un conocimiento “muy bueno” y, una vez más, este aumento se ha verificado en las mujeres (55.6%), una vez que los valores de los hombres se han mantenido iguales a los valores iniciales. Aunque hayan existido cambios en los niveles de conocimiento de los parámetros referidos, ninguno se ha revelado estadísticamente significativo cuando fueron comparados los valores iniciales y finales ($p>0.05$) (Tabla XXV).

Tabla XXV – Descripción de los conocimientos sobre la diabetes al inicio y al final del estudio.

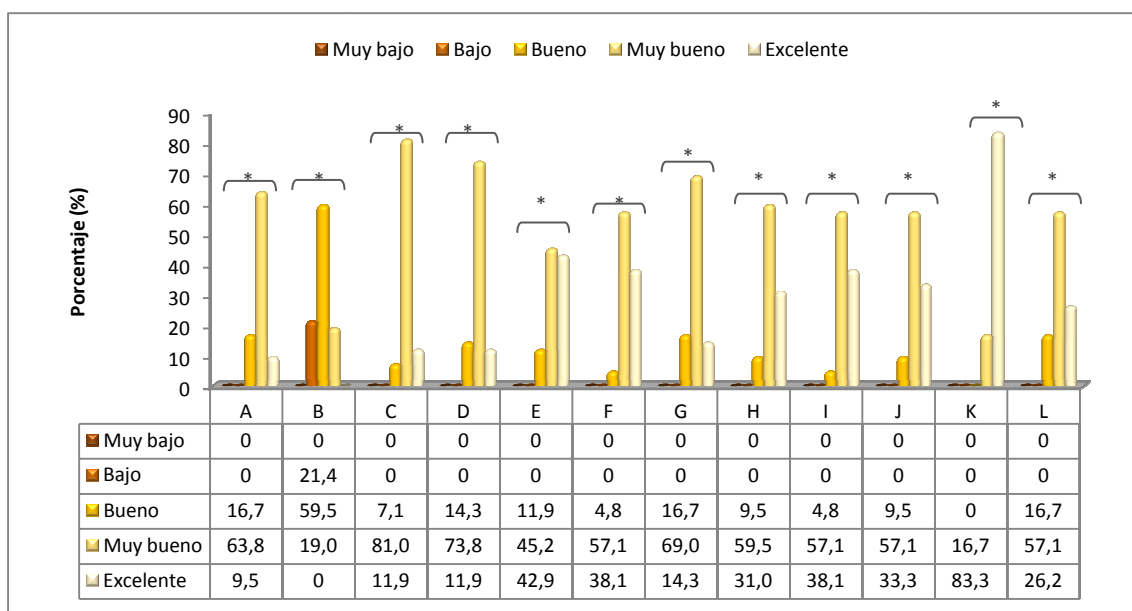
Conocimiento sobre:	Grupo Control (n=43)		p value (Wilcoxon test)	d	Grupo Intervención (n=44)		p value (Wilcoxon test)	d
	Medida de tendencia central [✱]				Medida de tendencia central [✱]			
	Inicio	Fin			Inicio	Fin		
Todos los cuidados con la diabetes	3	3	0.008	0.40	3	4	0.000	0.77
Como manejar el stress	1	1	1.000	—	2	3	0.000	0.74
La dieta para controlar la glucemia	3	3	1.000	—	3	4	0.000	0.64
El ejercicio físico en la diabetes	3	3	0.317	—	3	4	0.000	0.79
Los medicamentos que toma	3	3	0.008	0.40	3	4	0.000	0.84
Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia	3	4	0.005	0.43	3	4	0.000	0.65
Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia	3	3	0.157	—	3	4	0.000	0.61
La prevención y tratamiento de la hiperglucemia	3	3	0.059	—	2	4	0.000	0.81
La prevención y tratamiento de la hipoglucemia	3	3	0.059	—	4	4	0.000	0.66
La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes	3	3	0.102	—	3	4	0.000	0.76
Los cuidados con los pies	5	5	0.102	—	5	5	0.002	0.46
Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia	4	4	0.083	—	3	4	0.000	0.56
Valor medio de conocimientos	3	3	0.000	0.67	3	4	0.000	0.84

Leyenda: Efecto pequeño Efecto medio Efecto grande
[‡]Moda, por presencia de valores atípicos;
Nivel de conocimiento: 1 – muy bajo; 2 – bajo; 3 – bueno; 4 – muy bueno; 5 - excelente

• Grupo intervención

En el grupo intervención, al final del estudio, todos los parámetros evaluados del conocimiento sobre la diabetes y su tratamiento han aumentado el valor de la moda, excepto el parámetro del conocimiento relativamente a los cuidados con los pies, que ha mantenido su valor de moda (“excelente conocimiento”). Para todos los parámetros, al final del estudio, ninguno paciente ha clasificado su conocimiento como “muy bajo” o “bajo”, con excepción del conocimiento relativamente al manejo del stress, donde algunos pacientes han referido tener un conocimiento “bajo”. Cuando fueron evaluadas las diferencias entre los valores iniciales y finales, para todos los parámetros del conocimiento se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas, es decir que todos los aumentos observados al final del estudio se pueden considerar relevantes para el grupo intervención.

Con relación a *todos los conocimientos sobre la diabetes*, en el grupo intervención, el valor de la moda final fue de 4, es decir que, la mayoría de los pacientes tenían un conocimiento “muy bueno” de todos los cuidados con la diabetes. Un 63.8% de los pacientes han clasificado su conocimiento como “muy bueno”, 16.7% como “bueno” y 9.5% como “excelente”. Al inicio, la mayoría de los pacientes (73.8%) han clasificado su conocimiento como “bueno”, por lo que se puede afirmar que el nivel del conocimiento ha aumentado (Figura 57). Entre los hombres, 84.0% ha clasificado su conocimiento como “muy bueno”, mientras entre las mujeres el porcentaje fue de 58.8%. No obstante, 17.6% de las mujeres han clasificado su conocimiento como “excelente”, mientras solo 4.0% de los hombres lo han clasificado como tal (Figura 58). En realidad, comparando los valores iniciales y finales, la diferencia se ha revelado estadísticamente significativa para el conocimiento relativamente a todos los cuidados con la diabetes, en el grupo intervención ($p < 0.05$) (Tabla XXV).



Leyenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

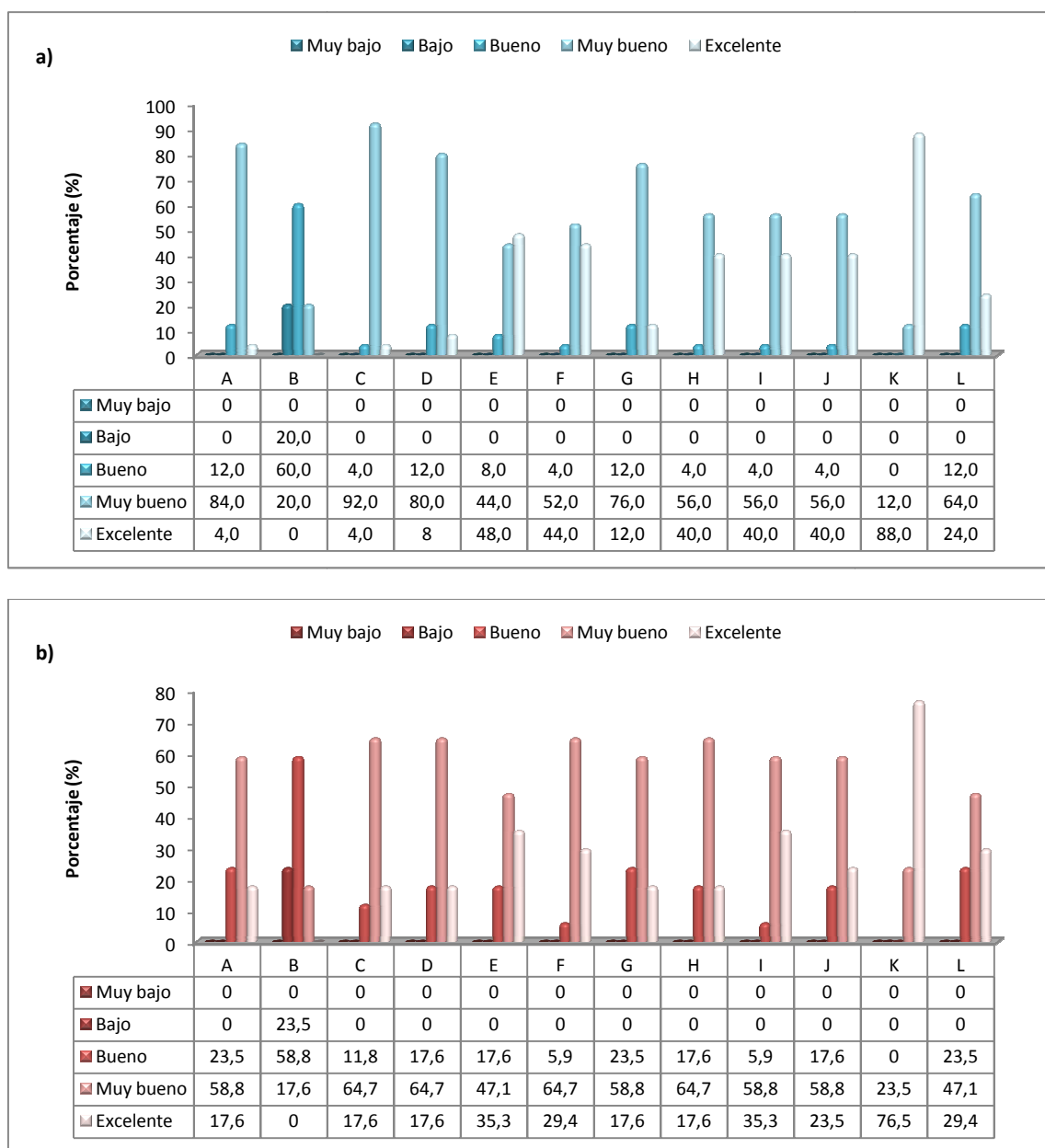
* $p < 0.05$

Figura 57 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (*Grupo intervención*).

Relativo al *manejo del stress*, el nivel de conocimiento se ha revelado “bueno” en los pacientes del GI, donde 59.5% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como tal y 19.0% lo ha clasificado como “muy bueno”. Sin embargo, un 21.4% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “bajo” (Figura 57). Considerando los valores iniciales, fue posible percibir que ha ocurrido un aumento en el nivel del conocimiento de los pacientes, una vez que 47.6% de los pacientes inicialmente presentaban un “bajo” conocimiento relativamente al manejo del stress. Entre los hombres, 60.0% ha clasificado su conocimiento como “bueno” y 20.0% lo ha clasificado como “bajo” o “excelente”. Las mujeres también han presentado un “buen conocimiento” (58.8%) relativamente al manejo del stress, pero 23.5% de ellas ha presentado aún un “bajo” conocimiento (Figura 58). Tanto los hombres como las mujeres han aumentado su nivel de conocimiento en el manejo del stress, cuando se compararon los valores iniciales. Evaluando la diferencia entre los niveles iniciales y finales en el conocimiento sobre el manejo del stress, en el grupo intervención, se ha verificado que la diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Tabla XXV).

El conocimiento final de los pacientes del GI sobre la *dieta para controlar la glucemia* se ha revelado “muy bueno” con 81.0% de los pacientes lo clasificado como tal. Solo un 7.1% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “bueno” y 11.9% lo ha clasificado como “excelente” (Figura 57). Inicialmente, la mayoría de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “bueno” (54.8%), por lo que se pudo observar un aumento en el conocimiento de los pacientes al final del estudio. En realidad, la diferencia entre los valores iniciales y finales del conocimiento relativamente a la dieta se ha demostrado estadísticamente significativa ($p<0.05$). Entre los sexos, tanto los hombres (92.0%) como las mujeres (64.7%) han revelado un conocimiento “muy bueno”, con un aumento relativo al inicio del estudio. A pesar de que las mujeres presentaron un porcentaje menor de un conocimiento “muy bueno”, en realidad, 23.5% de ellas ha clasificado su conocimiento como “excelente” (Figura 58).

Para el conocimiento con relación al *ejercicio físico para controlar su glucemia*, también la mayoría de los pacientes del grupo intervención ha revelado un conocimiento “muy bueno” (73.8%) (Figura 57). Comparando estos valores con los valores iniciales, se ha percibido un aumento del conocimiento relativamente al ejercicio físico. Ninguno de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “muy bajo” o “bajo” como inicialmente. La diferencia entre los valores iniciales y finales se ha revelado estadísticamente significativa ($p<0.05$). Entre los hombres, 80.0% ha clasificado su conocimiento como “muy bueno” y entre las mujeres un 64.7% lo ha clasificado del mismo modo (Figura 58). Tanto entre los hombres como entre las mujeres ha ocurrido un aumento en el conocimiento relativo al ejercicio, una vez que inicialmente 52.0% de los hombres y 70.6% de las mujeres habían clasificado su conocimiento como “bueno”.



Legenda: A – Todos los cuidados con la diabetes; B – Como manejar el stress; C – La dieta para controlar la glucemia; D – El ejercicio físico en la diabetes; E – Los medicamentos que toma; F – Como interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia; G – Como la dieta, el ejercicio físico y los medicamentos afectan los niveles de glucemia; H – La prevención y tratamiento de la hiperglucemia; I – La prevención y tratamiento de la hipoglucemia; J – La prevención de las complicaciones a largo plazo de la diabetes; K – Los cuidados con los pies; L – Los beneficios de mejorar los niveles de glucemia

Figura 58 – Nivel final de conocimiento sobre diabetes (*Grupo intervención*). **a)** Nivel inicial de conocimiento entre los hombres; **b)** Nivel inicial de conocimiento entre las mujeres.

El *conocimiento sobre los medicamentos*, al final del estudio fue un conocimiento “muy bueno” en los pacientes del grupo intervención, con un 45.2% de los pacientes clasificando su conocimiento como “muy bueno” y 42.9% como “excelente” (Figura 57). Contrariamente al inicio, donde algunos pacientes habían clasificado su conocimiento como “bajo” o “muy bajo”, al final, ninguno de los pacientes ha

clasificado su conocimiento como tal. En realidad, el conocimiento sobre los medicamentos ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa cuando comparados los valores iniciales y finales ($p < 0.05$). La mayoría de los hombres han presentado al final un conocimiento “excelente” (48.0%), un 44.0% lo ha clasificado como “muy bueno” y solo 8.0% lo ha clasificado como bueno. Mientras entre las mujeres, 47.1% ha referido que su conocimiento era “muy bueno”, 29.4% “excelente” y 5.9% ha referido tener un “buen conocimiento” sobre sus medicamentos (Figura 58).

Con relación al conocimiento sobre cómo interpretar los *resultados de la monitorización de la glucemia*, el conocimiento de los pacientes del GI se ha revelado “muy bueno”, con 57.1% de los pacientes clasificando su conocimiento como tal y 38.1% clasificando como “excelente” (Figura 57). Al inicio, el valor de la moda para este parámetro revelaba un “buen conocimiento”. No obstante, ha ocurrido un aumento en el conocimiento de los pacientes que se ha revelado estadísticamente significativo cuando se han comparado los valores iniciales y finales ($p < 0.05$). Entre los hombres, el porcentaje inicial con un conocimiento “muy bueno” fue igual al porcentaje final (52.0%), sin embargo ha ocurrido un aumento de pacientes con un conocimiento “excelente” (44.0%) y una disminución de pacientes con un “buen conocimiento”, ya que solo 4.0% de los pacientes ha clasificado su conocimiento relativo a la interpretación de los resultados de la glucemia como tal. Entre las mujeres, solo 5.9% ha clasificado su conocimiento como “bueno”, un 67.4% lo ha clasificado como “muy bueno” y 29.4% como “excelente” (Figura 58).

El conocimiento de los pacientes sobre la *influencia de la dieta, del ejercicio físico y de los medicamentos en la glucemia* al final del estudio fue clasificado como “muy bueno” con 69.0% de los pacientes lo clasificando como tal (Figura 57). En este parámetro también se ha verificado un aumento del conocimiento de los pacientes relativamente al inicio del estudio, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Al inicio, la mayoría de los pacientes (54.8%) ha considerado su conocimiento como “bueno” y solo un 35.7% lo han considerado como “muy bueno”. Al final, entre los hombres, 76.0% de ellos han clasificado su conocimiento como “muy bueno” y 12.0% lo han clasificado como “bueno” o “excelente”. Entre las mujeres, aunque el 23.5% ha clasificado su conocimiento como “bueno”, 58.8% de ellas ha considerado tener un

conocimiento relativamente a la influencia de la dieta, del ejercicio y de los medicamentos como “muy bueno” (Figura 58).

Relativamente a la *prevención y tratamiento de las complicaciones a corto y largo plazo*, los resultados han demostrado un conocimiento “muy bueno” de los pacientes con porcentajes muy similares para los tres parámetros evaluados (hipoglucemia, hiperglucemia y complicaciones a largo plazo). Al inicio, el conocimiento por parte de los pacientes fue también considerado como “muy bueno”, sin embargo el porcentaje de pacientes fue mayor al final del estudio (57.1%). En el conocimiento sobre la prevención y tratamiento de la hiperglucemia, al inicio este fue clasificado como “bajo”, y al final ha ocurrido un gran aumento de pacientes que lo han clasificado como “muy bueno” (59.5%). Para las complicaciones a largo plazo se ha verificado también un aumento, una vez que al inicio este fue considerado como “bueno” y al final la mayoría de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “muy bueno” (57.1%) (Figura 57). Este aumento de conocimiento en los tres parámetros ha revelado diferencias estadísticamente significativas cuando fueron comparados los resultados iniciales y finales del conocimiento de los pacientes ($P < 0.05$). Entre los hombres y las mujeres también ha ocurrido un aumento en el conocimiento con relación a los parámetros referidos. Al final, entre los hombres el conocimiento fue “muy bueno”, con un 56.0% de los pacientes clasificando su conocimiento como tal para los tres parámetros. Entre las mujeres, 58.8% ha considerado tener un conocimiento “muy bueno” con relación a la prevención y tratamiento de la hipoglucemia y de las complicaciones a largo plazo. En el conocimiento sobre la prevención y tratamiento de la hiperglucemia, un 64.7% de las mujeres ha considerado que su conocimiento era “muy bueno” (Figura 58).

El conocimiento sobre los *cuidados con los pies* ha mantenido su valor de la moda como “excelente”. No obstante el porcentaje de pacientes con un conocimiento “excelente” ha aumentado, una vez que al inicio 66.7% de los pacientes ha considerado que su conocimiento era “excelente” pero al final este porcentaje fue de 83.3% (Figura 57). También la diferencia entre los valores iniciales y finales del conocimiento de los cuidados con los pies ha demostrado un resultado estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Entre los hombres, solo un 12.0% ha clasificado

su conocimiento como “muy bueno” y 88.0% lo ha clasificado como “excelente”. Mientras entre las mujeres, 23.5% ha considerado que su conocimiento era “muy bueno” y 76.5% era “excelente” (Figura 58).

Relativamente al conocimiento sobre los *beneficios de mejorar los niveles de glucemia*, al final del estudio, los resultados han demostrado que el conocimiento de los pacientes del grupo intervención era “muy bueno”. Un 57.1% de los pacientes refirió que su conocimiento era “muy bueno” y un 26.2% que era “excelente” (Figura 57). Entre los hombres, solo 12.0% ha clasificado su conocimiento como “bueno”, un 64.0% lo ha clasificado como “muy bueno” y 24.0% ha referido que su conocimiento era “excelente”. Mientras entre las mujeres, un mayor porcentaje ha clasificado su conocimiento sobre los beneficios de mejorar los niveles de glucemia como “bueno” (23.5%), un 47.1% lo ha clasificado como “muy bueno” y 29.4% como “excelente”. En este caso ha ocurrido un aumento significativo ($p < 0.05$) en el conocimiento, una vez que al inicio, solo un 33.3% de los pacientes ha clasificado su conocimiento como “muy bueno” y 16.7% como “excelente” (Figura 58).

Al final de la intervención, entre los grupos se han verificado diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de los conocimientos de los pacientes. Comparando los resultados finales de los grupos fue también posible observar diferencias significativas en el nivel de conocimiento relativo al manejo del stress, a los medicamentos que tomaban, a cómo interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia, a la prevención y tratamiento de la hiper e hipoglucemia ($p < 0.05$). Tras los resultados se puede afirmar que una intervención farmacéutica de gestión de la farmacoterapia y educación terapéutica puede promover el aumento de los conocimientos de pacientes diabéticos tipo 2 mayores, comparativamente con pacientes que reciben los cuidados de salud habituales.

4.8. Adherencia a los auto-cuidados

Los auto-cuidados se pueden definir como los cuidados diarios en la diabetes que los pacientes necesitan tener en cuenta con el objetivo de preservar su calidad de vida y a prevenir o retrasar las complicaciones a largo plazo. Es decir que el paciente diabético tiene un papel importante en el tratamiento de su patología y en el control de la misma. Estos cuidados incluyen una alimentación adecuada, la práctica de ejercicio físico, la monitorización de la glucemia, los cuidados con los pies y la adherencia al tratamiento farmacológico. Todos estos aspectos de los auto-cuidados deben ser desempeñados diariamente, lo que hace con que la vida de un paciente diabético sufra, muchas veces, alteraciones que son difíciles de cumplir.

A los pacientes en estudio se ha aplicado una escala de medición de los auto-cuidados donde se ha preguntado sobre los cuidados con la diabetes en los últimos siete días. Las dimensiones evaluadas fueron la alimentación general y específica para la diabetes, la práctica de ejercicio físico, la monitorización de la glucemia y los cuidados con los pies. Para cada dimensión se ha evaluado el nivel de adherencia de los pacientes, expresado en días por semana. Por la dimensión de la alimentación específica para la diabetes evaluar comportamientos negativos en la alimentación, esperase en la dimensión una disminución en la adherencia.

4.8.1. Resultados pre-intervención

- **Grupo control**

En el grupo control, el nivel de adherencia inicial a la *alimentación general* fue de 5 días por semana. Cerca de 84% de los pacientes han referido hacer una alimentación equilibrada todos los días de la semana, pero solo 32.6% ha referido seguir un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud. Relativamente a la ingestión de frutas o vegetales, 88.4% de los pacientes ha referido hacerlo todos los días de la semana, y 11.6% lo hizo 5 días por semana, el número de días mínimo referido por los pacientes del grupo control. Entre los hombres, la adherencia a la alimentación general

fue también de 5 días por semana (Figura 59), donde el 76.0% ha referido hacer una alimentación equilibrada todos los días de la semana y el 20.0% lo hacía 6 días por semana. No obstante, un 88.0% de los hombres no seguían ningún plan alimenticio recomendado por un profesional de salud. Con relación al consumo de fruta o vegetales, un 80.0% de los hombres lo hizo todos los días de la semana y un 20.0% ha referido hacerlo 5 días por semana, el mínimo de días referidos por los hombres. Las mujeres han presentado un nivel de adherencia a la alimentación general de 6 días por semana (Figura 59). Un 94.4% de las mujeres ha referido hacer una alimentación equilibrada todos los días de la semana, y 61.1% seguía un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud. Todas las mujeres han referido consumir 5 piezas de fruta o vegetales todos los días de la semana. Por tanto, en el grupo control fue posible percibir que las mujeres presentaban un mejor nivel de adherencia a la alimentación general.

Relativo a la *alimentación específica para la diabetes*, el nivel de adherencia de los pacientes del grupo control fue de 3 días por semana. Como referido, un menor nivel de adherencia en esta dimensión es positivo. El consumo de pan, el consumo de alcohol en las comidas y el consumo de alimentos dulces han contribuido para que el nivel de adherencia sea más bajo en la alimentación específica. Entre los hombres, el nivel de adherencia a la alimentación específica fue también de 3 días por semana. En realidad, el 36.0% de los hombres ha referido comer pan en las comidas todos los días, bien como el 20.0% ha descrito mezclar hidratos de carbono (arroz, patatas, pasta o frijol, por ejemplo) en la misma comida, por lo menos un día en la semana. Un 72.0% ha referido la ingestión de bebidas alcohólicas en las comidas y el 24.0% consumía alcohol fuera de las comidas, aunque una o dos veces por semana. Un 16.0% de los hombres ha referido colocar azúcar en sus bebidas diariamente y un 20% ha consumido alimentos dulces una vez por semana. Estos son valores que han contribuido para un nivel de adherencia de 3 días por semana en los hombres. Entre las mujeres, el nivel de adherencia fue de 2 días por semana (Figura 59). En realidad, menos mujeres han referido consumir pan en las comidas todos los días (16.7%) y ninguna ha mezclado en la misma comida hidratos de carbono. Solo un 22.2% ha referido consumir alcohol en las comidas y ninguna ha consumido alcohol fuera de las

comidas. Relativo a la adicción de azúcar en las bebidas, ninguna mujer ha referido añadir azúcar en sus bebidas, pero 27.8% de ellas han consumido alimentos dulces por lo menos una vez en la semana. No obstante, los comportamientos alimentares de las mujeres parecen un poco más adecuados a su condición clínica cuando fueron comparados con los hombres.

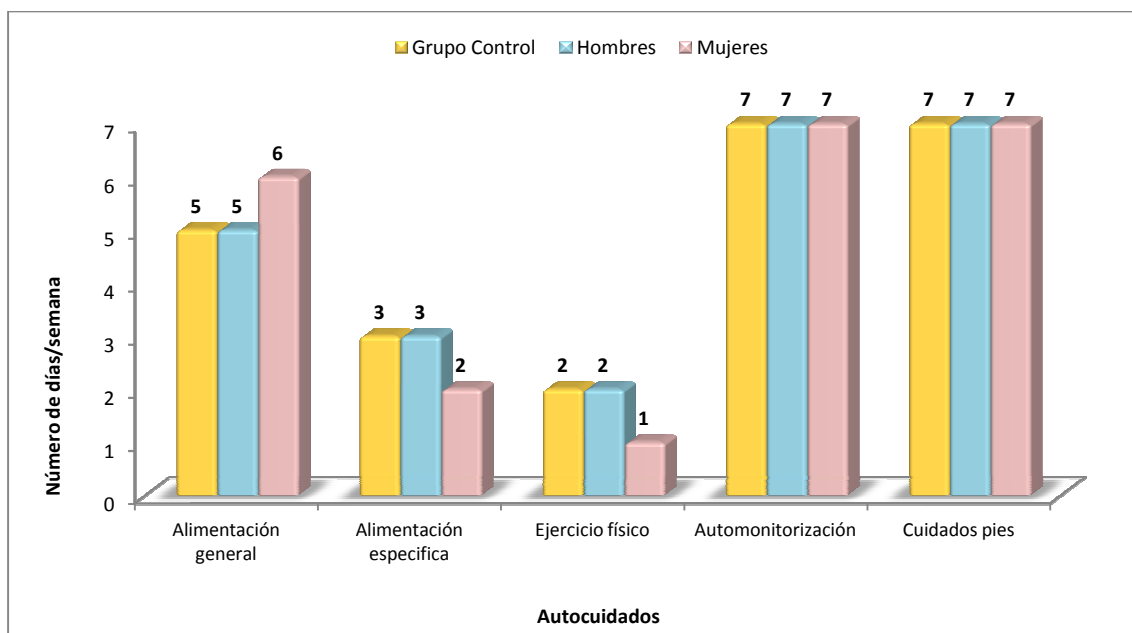


Figura 59 – Nivel de adherencia inicial a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo control y por sexo.

En la *práctica de ejercicio físico*, el nivel de adherencia en el grupo control fue de 2 días por semana (Figura 59). Relativo a la práctica de alguna actividad física, el número máximo de días fue de 5 días por semana (18.6%), pero 39.5% de los pacientes ha referido no practicar ninguna actividad física. En la práctica de ejercicio físico específico, los valores encontrados fueron menores, con solo un 9.3% de los pacientes con una práctica de 5 días por semana, 39.5% ha referido practicar dos o tres veces por semana y un 41.9% no practicaba ninguno tipo de ejercicio físico. Analizando los valores de adherencia entre los sexos, se percibe que los hombres han presentado un nivel de adherencia de 2 días por semana, pero las mujeres han presentado un nivel de adherencia de solo 1 días por semana. Los hombres parecen ser un poco más activos que las mujeres, una vez que un 55.6% y un 61.1% de las mujeres han referido no practicar ninguna actividad física ni ninguno ejercicio físico específico. Solo el 22.2% de ellas ha referido practicar actividad física 5 días por semana, pero solo el 16.7% ha

descrito la práctica de ejercicio físico específico 3 o 4 veces por semana. Entre los hombres, solo el 28.0% ha referido no practicar en ninguno día de la semana cualquier actividad física o mismo ejercicio físico específico, todos los otros han referido la práctica de actividad física o ejercicio, por lo menos 2 veces por semana.

En la *monitorización de la glucemia* y a los *cuidados con los pies*, el nivel de adherencia fue de 7 días por semana en las dos dimensiones (Figura 59). Un 86.0% de los pacientes ha referido monitorizar diariamente su glucemia, no obstante, el 9.3% ha referido hacerlo 5 días por semana y el 4.7% 2 o 3 días por semana, cuando para la totalidad de los pacientes la recomendación médica fue de 7 días por semana. Es decir que el 14.0% de los pacientes no habían cumplido la indicación médica de la monitorización de la glucemia. El nivel de adherencia en los sexos fue también de 7 días por semana. Entre los hombres, un 84.0% ha referido realizar la monitorización de la glucemia diariamente, pero el 16.0% hacia menos veces que lo recomendado. Entre las mujeres, solo un 5.6% ha referido realizar la monitorización menos veces que la recomendación médica (7 días). Relativo a los cuidados con los pies, un 83.7% de los pacientes ha referido examinar sus pies diariamente, un 95,3% ha referido lavarlos también todos los días y 90.7% ha referido que secaba los espacios entre los dedos todos los días. Entre los sexos, el nivel de adherencia fue de 7 días por semana y los valores obtenidos fueron muy similares a los valores del grupo control.

- **Grupo intervención**

En el grupo intervención, inicialmente, el nivel de adherencia a la *alimentación general* fue de 5 días por semana (Figura 60). Un 88.6% de los pacientes han referido hacer una alimentación equilibrada, pero solo 13.6% seguían un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud. Relativo al consumo de fruta o vegetales, 79.5% de los pacientes del grupo lo hacían diariamente. Entre los sexos, el nivel de adherencia fue de 4 días para los hombres y 5 días para las mujeres. En realidad, un mayor porcentaje de mujeres (94.7%) ha referido hacer una alimentación equilibrada diariamente contrariamente a un 84.0% de los hombres. Lo mismo ha ocurrido en el seguimiento de un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud, donde un 21.1% de las mujeres ha referido seguirlo todos los días de la semana, pero solo el 8.0% de los

hombres lo hacía. En relación al consumo de frutas o vegetales, 84.2% de las mujeres y 76.0% de los hombres lo hacía diariamente.

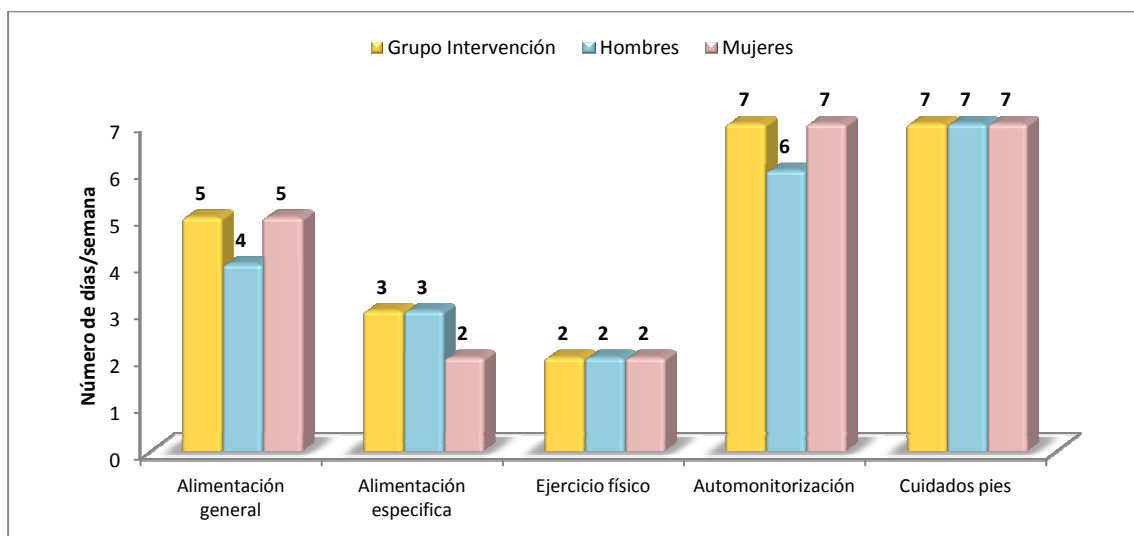


Figura 60 – Nivel de adherencia inicial a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo intervención y por sexo.

La *alimentación específica para el control de la diabetes* ha revelado un nivel de adherencia de 3 días por semana en el grupo intervención (Figura 60). Una vez más, el consumo de carne, de pan con las comidas, la mezcla de hidratos de carbono en las comidas, el consumo de alcohol y el consumo de alimentos dulces han contribuido para este nivel de adherencia. Cerca del 41% de los pacientes del grupo ha referido consumir pan con las comidas diariamente, un 52.3% ha descrito consumir alcohol con las comidas todos los días, y un 63.6% ha referido consumir alimentos dulces por lo menos una vez por semana. Entre los hombres el nivel de adherencia fue de 3 días por semana, mientras entre las mujeres el nivel de adherencia fue de 2 días por semana. Un mayor porcentaje de hombres (64.0%) que de mujeres (47.4%) han declarado comer pan diariamente en las comidas. También el 12.0% de los hombres han mezclado hidratos de carbono en las comidas, por lo menos una vez en la semana, mientras solo 5.3% de las mujeres lo ha hecho. El consumo diario de alcohol con las comidas fue mayor en los hombres (76.0%) que en las mujeres (21.1%), y su consumo fuera de las comidas solo fue registrado en los hombres con un 8.0% que lo hacía 2 veces por semana. Sin embargo, el consumo de alimentos dulces como pasteles, tortas o chocolate, fue mayor en las mujeres que en los hombres. Un 48.0% de los hombres

ha referido no comer alimentos dulces en la semana, pero solo el 21.1% de las mujeres lo hacía.

Relativo al *ejercicio físico*, el nivel de adherencia de los pacientes del grupo intervención fue de 2 días por semana (Figura 60). Cerca del 73% de los pacientes ha referido practicar alguna actividad física y un 56.8% ha referido la práctica de un ejercicio físico específico. Entre los sexos, tanto los hombres como las mujeres han presentado un nivel de adherencia de 2 días por semana. Aunque el 32.0% de los hombres han referido no practicar ninguna actividad física, 20.0% dice hacerlo todos los días de la semana. No obstante, el 48.0% ha referido no practicar ninguno ejercicio físico específico, el 20.0% ha referido hacerlo 2 veces por semana y el 12.0% todos los días. Entre las mujeres, solo un 21.1% ha referido no practicar ninguna actividad física, el 31.6% ha referido hacerlo 5 días por semana, pero solo 5.3% ha indicado todos los días. Relativo a la práctica de un ejercicio físico específico, el 36.8% de las mujeres ha referido no practicarlo, mientras un 36.8% ha referido practicar 3 veces por semana y un 10.5% de las mujeres ha referido practicar ejercicio físico específico 5 días por semana.

El nivel de adherencia a la *monitorización de la glucemia* fue de 7 días por semana (Figura 60). Un 75.0% de los pacientes ha referido monitorizar su glucemia diariamente, pero el 25% no lo hacía todos los días. Solo un paciente (2.3%) ha referido que la indicación médica para la monitorización era de 3 días por semana, todos los otros pacientes (97.7%) han referido que la indicación médica había sido de 7 días por semana. Es decir que 22.7% de los pacientes del grupo intervención no monitorizaban su glucemia como la indicación del médico. En realidad, el nivel de adherencia a la monitorización entre los hombres fue de 6 días por semana. Solo el 64.0% de los hombres han referido monitorizar su glucemia diariamente, cuando la indicación médica era, para todos, la monitorización diaria. Un 12.0% lo hacía hasta dos días por semana y un 24.0% lo hacía entre 3 y 6 días por semana. Es decir que el 36.0% de los hombres no cumplía la indicación médica de monitorizar su glucemia diariamente. Entre las mujeres, el nivel de adherencia fue de 7 días por semana. Un 89.5% de las mujeres lo hacía diariamente, y el porcentaje de mujeres que no cumplía la indicación médica fue menor (5.3%) que el porcentaje de los hombres.

Relativo a los *cuidados con los pies*, el nivel de adherencia del grupo intervención fue de 7 días por semana (Figura 60). La mayoría (97.7%) ha referido lavar sus pies, analizarlos y secarlos diariamente. Tanto entre los hombres como entre las mujeres, el nivel de adherencia fue de 7 días por semana. Mientras la totalidad de las mujeres han referido lavar, analizar y secar sus pies diariamente, un 4.0% de los hombres ha referido hacerlo entre 2 a 4 días por semana.

Comparando los valores entre los grupos control y intervención, todos los ítems evaluados no han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$), excepto el ítem del consumo de alimentos dulces de la dimensión de la alimentación específica para el control de la diabetes, que han demostrado diferencias entre los grupos ($p < 0.05$).

4.8.2. Resultados pos-intervención

- **Grupo control**

En el grupo control, al final del estudio, los niveles de adherencia en todas las dimensiones de los auto-cuidados con la diabetes han mantenido su valor igual al valor inicial, excepto el nivel de adherencia en la alimentación general.

El nivel de adherencia en la *alimentación general* fue, al final del estudio, de 6 días por semana (Figura 61), contrariamente al valor inicial (5 días por semana). Casi la totalidad de los pacientes del grupo control (97.7%) ha referido seguir una dieta equilibrada todos los días de la semana, revelando una diferencia estadísticamente significativa comparando con los resultados iniciales ($p < 0.05$) (Tabla XXVI). Solo el 39.5% seguían un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud. Un 86.0% de los pacientes ha también referido consumir 5 piezas de fruto o vegetales todos los días de la semana. Cuando fue evaluado el nivel de adherencia entre los sexo fue posible percibir que las mujeres tenían un nivel de adherencia más elevado (6 días por

semana) que los hombres (5 días por semana). En realidad, todas las mujeres han referido seguir una alimentación equilibrada 7 días por semana, mientras el 96.0% de los hombres ha referido la misma frecuencia. También un mayor porcentaje de mujeres (66.7%) han referido seguir un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud, mientras solo 20.0% de los hombres lo seguía. Respecto al consumo de fruta o vegetales, el 94.4% de las mujeres ha referido hacerlo todos los días, mientras el 80.0% de los hombres que ha descrito consumir fruta o vegetales diariamente.

Con relación a la *alimentación específica* el nivel de adherencia final no se ha alterado, con una adherencia de 3 días por semana en la alimentación específica para el control de la glucemia. No se han registrado alteraciones relevantes en los ítems que constituyen la dimensión de la alimentación específica, porcentajes muy similares a los porcentajes iniciales fueron encontradas en el final del estudio, es decir que, en la dimensión de la alimentación específica para el control de la diabetes, no han ocurrido alteraciones relevantes en la alimentación de los pacientes del grupo control. Solo el consumo de pan con las comidas ha revelado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), aunque de pequeño efecto ($|d| = 0.30$) (Tabla XXVI). Considerando la dimensión entre los sexos, los niveles de adherencia no se han alterado, manteniendo los hombres un nivel de adherencia de 3 días por semana y las mujeres un nivel de adherencia de 2 días por semana (Figura 61).

La práctica de *ejercicio físico* en el grupo control fue también una dimensión que no ha sufrido alteraciones en su nivel de adherencia, con 2 días por semana, como inicialmente. No obstante, el nivel de adherencia entre los hombres ha aumentado para 3 días por semana, mientras las mujeres han mantenido su nivel en los 2 días por semana (Figura 61). De hecho, solo el 8.0% de los hombres han referido no practicar ningún tipo de actividad o ejercicio físico, mientras el 44.4% y el 50.0% de las mujeres ha referido no practicar ni actividad física ni ejercicio físico, respectivamente. La mayoría de los hombres practicaba actividad física (54.0%) o ejercicio físico específico (64.0%), 2 o 3 días por semana, mientras solo un 16.7% de las mujeres practicaban actividad física 2 o 3 días por semana y un 38.9% lo hacía todos los días. Un 44.5% de las mujeres declaró practicar ejercicio físico 2 o 3 días por semana. En realidad, al final

del estudio, la práctica de ejercicio físico fue la única dimensión de la escala de auto-cuidados que ha demostrado diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) para el grupo control, posiblemente por el aumento en la frecuencia de la práctica de ejercicio entre los hombres.

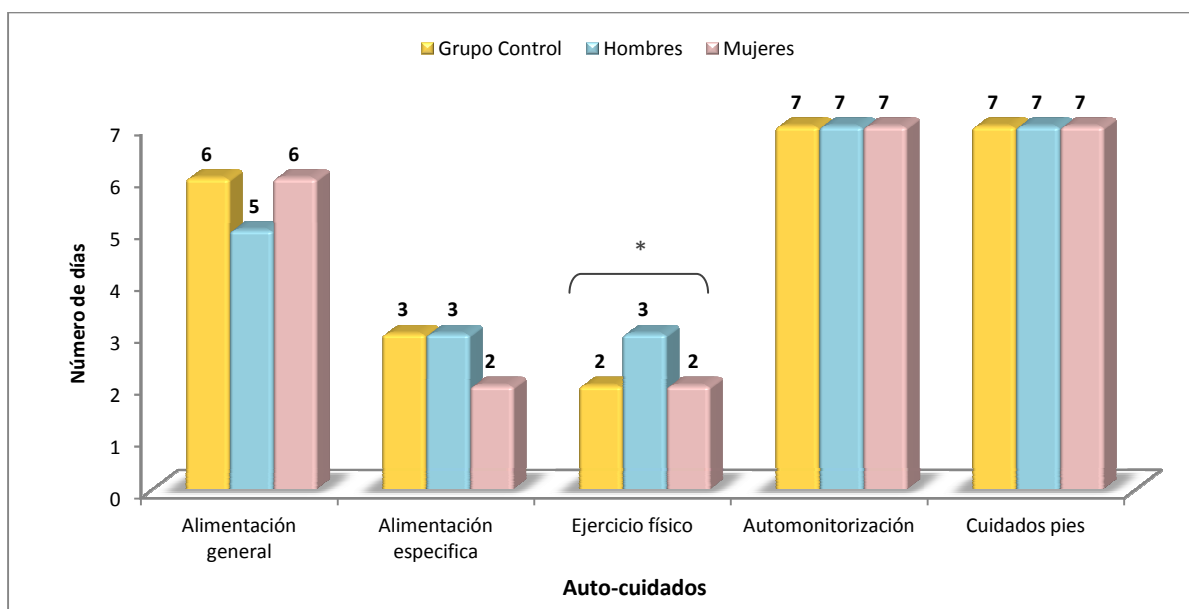


Figura 61 – Nivel de adherencia final a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo control y entre los sexos.

Tanto el nivel de adherencia a la *monitorización de la glucemia* como a los *cuidados con los pies* han mantenido su nivel inicial (7 días por semana). Lo mismo ha ocurrido entre los sexos que también han mantenido el nivel de 7 días por semana en ambas las dimensiones (Figura 61). No obstante, en la adherencia a la monitorización de la glucemia se han registrado valores discordantes entre la práctica de los pacientes y la indicación médica en el final del estudio. Inicialmente, solo el 14.0% de los pacientes del grupo control no realizaban la monitorización de la glucemia según la indicación médica (7 días por semana), al final de estudio este porcentaje se ha elevado para un 16.3%. Entre los sexos, solo las mujeres han mantenido el porcentaje de no concordancia (11.1%), mientras entre los hombres un 20.0% no realizaba la monitorización indicada por el médico (7 días por semana), cuando al inicio el porcentaje fue de 16.0%.

Tabla XXVI – Descripción de los autocuidados (inicio-fin).

Dimensiones de los auto cuidados	Grupo Control (n=43)		<i>p value</i> (Wilcoxon test)	d	Grupo Intervención (n=44)		<i>p value</i> (Wilcoxon test)	d
	Inicio (media±DS)	Fin (media±DS)			Inicio (media±DS)	Final (media±DS)		
Alimentación general	5.2±1.3	5.5±1.3	0.09	—	4.7±1.2	5.5±1.2	0.00	0.58
Seguir un plan de alimentación equilibrada	6.7±0.8	6.9±0.2	0.02	0.37	6.8±0.9	6.95±0.3	0.04	0.31
Seguir un plan de alimentación recomendado por profesional	2.3±3.3	2.7±3.5	0.08	—	1.3±2.6	2.7±3.4	0.00	0.46
Comer 5 o más piezas de fruta/vegetales por día	6.8±0.6	6.6±0.9	0.31	—	6.2±1.0	6.8±0.6	0.01	0.38
Alimentación específica para la diabetes	2.5±0.7	2.5±0.7	0.12	—	2.8±0.8	2.5±0.6	0.00	0.58
Comer carne roja	4.6±1.4	4.7±1.4	0.46	—	4.9±1.6	4.9±1.3	0.86	—
Comer pan con las comidas	2.3±3.1	1.9±3.0	0.05	0.30	3.3±3.2	1.3±2.2	0.00	0.60
Comer diferentes hcratos de carbono en la misma comida	0.1±0.4	0.2±0.5	0.44	—	0.2±0.8	0.02±0.2	0.16	—
Beber más de 1 copa alcohol en las comidas	3.8±3.4	3.8±3.4	1.00	—	3.8±3.4	3.9±3.4	0.85	—
Beber alcohol fuera comidas	0.2±0.5	0.1±0.5	0.41	—	0.1±0.4	0.2±1.4	1.00	—
Comer dulces	0.3±0.6	0.2±0.4	0.48	—	1.3±1.4	0.6±0.8	0.00	0.60
Adicionar azúcar a las bebidas	0.7±2.1	0.8±2.2	0.66	—	1.0±2.3	0.6±2.0	0.04	0.31
Ejercicio físico	1.9±1.8	2.4±0.7	0.02	0.36	2.4±2.3	3.6±1.7	0.00	0.68
30 minutos de actividad física (por lo menos)	2.1±1.9	2.7±1.8	0.06	—	2.8±2.5	3.9±1.8	0.00	0.59
Ejercicio físico específico	1.8±1.8	2.2±1.6	0.01	0.38	1.9±2.2	3.3±1.7	0.00	0.67
Monitorización glucemia	6.8±0.6	6.8±0.4	0.29	—	6.5±0.9	6.9±0.5	0.00	0.45
Monitorización de la glucemia	6.6±1.1	6.7±0.7	0.29	—	6.1±1.8	6.8±0.9	0.01	0.43
Monitorización de la glucémia recomendada por el médico	7.0±0.0	7.0±0.0	1.00	—	6.9±0.6	7.0±0.0	0.32	—
Cuidados con los pies	6.7±0.9	6.8±0.7	0.22	—	6.9±0.5	7.0±0.0	0.32	—
Examinar los pies	6.4±1.5	6.4±1.5	0.78	—	6.9±0.8	7.0±0.0	0.32	—
Lavar los pies	6.9±0.3	7.0±0.0	0.18	—	6.9±0.5	7.0±0.0	0.32	—
Secar entre los dedos después lavarse	6.7±1.2	6.9±0.8	0.19	—	6.9±0.5	7.0±0.0	0.32	—

Leyenda: DS – Desviación estándar

Leyenda: Efecto pequeño Efecto medio Efecto grande

• Grupo intervención

En el grupo intervención, se han verificado alteraciones en los niveles de adherencia de la alimentación general y en la práctica de ejercicio físico, con un aumento en el número de días de adherencia. Todas las otras dimensiones no han demostrado alteraciones en el nivel de adherencia de los pacientes (días/semana), aunque han demostrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (Tabla XXVI).

En la dimensión de la *alimentación general*, el nivel de adherencia final de los pacientes del grupo intervención fue de 6 días por semana, contrariamente a los 5 días por semana que se habían registrado inicialmente. Todos los comportamientos de la dimensión han presentado diferencias estadísticamente significativas cuando comparados con el inicio del estudio ($p < 0.05$), con un efecto medio ($|d| = 0.58$) (Tabla XXVI). En realidad, ha ocurrido un aumento de los porcentajes en todos los ítems de la dimensión, con un 97.7% de los pacientes refiriendo cumplir una alimentación equilibrada todos los días de la semana y solo un 2.3% ha referido que había seguido una alimentación equilibrada en 5 días de la semana, el número mínimo de días obtenido. Con relación al seguimiento de un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud, el 38.6% de los pacientes han referido seguirlo todos los días de la semana, contrariamente a solo un 13.6% de los pacientes que lo hacían inicialmente. Este aumento se encuentra posiblemente relacionado con el aumento de las consultas de nutrición y con el aumento de los conocimientos con relación a la alimentación por los pacientes del grupo intervención. Un 88.6% de los pacientes ha referido comer 5 piezas de fruta o vegetales diariamente y un 11.4% ha referido consumir la misma cantidad 5 días por semana, el número mínimo de días obtenido en este ítem, en el grupo intervención. Analizando la dimensión entre los sexo, fue posible observar que entre los hombres el nivel de adherencia se había mantenido en 5 días por semana, pero entre las mujeres el nivel de adherencia ha aumentado de 5 para 6 días por semana (Figura 62). La totalidad de las mujeres ha referido seguir una alimentación equilibrada todos los días de la semana y el 52.6% seguía un plan alimenticio recomendado también diariamente, mientras el 89.5% ha referido la ingesta de 5 piezas de fruta o vegetales diariamente y solo un 10.5% lo hacía 5 días por semana, el número mínimo de días observado. Entre los hombres, un 96.0% ha referido seguir

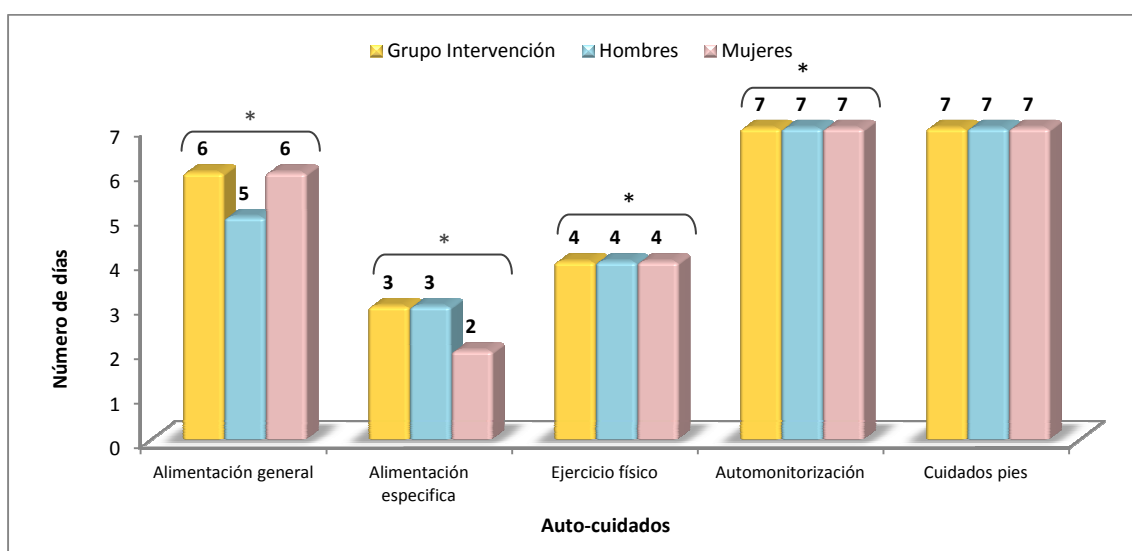
una alimentación equilibrada diariamente, pero solo un 28.0% cumplía un plan alimenticio recomendado por un profesional de salud, sin embargo, el 88.0% ha referido que había comido 5 piezas de fruta o vegetales todos los días de la semana y un 12.0% había comido el mismo número de piezas pero 5 días en la semana. Comparando los resultados finales con los resultados iniciales del grupo intervención, se han verificado diferencias estadísticamente significativas en la dimensión de la alimentación general ($p < 0.05$) (Tabla XXVI).

Evaluando la dimensión de la *alimentación específica* para el control de la diabetes, se ha verificado que el nivel de adherencia fue lo mismo que el nivel inicial (3 días por semana) (Figura 62). No obstante, han ocurrido alteraciones en los porcentajes de los ítems que se habían revelado más problemáticos (consumo de pan con las comidas, consumo de alimentos dulces y adición de azúcar en las bebidas) con resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) (Tabla XXVI). Al final del estudio, solo el 11.4% de los pacientes han referido aún consumir pan en las comidas todos los días, contrariamente a los 40.9% que lo han referido inicialmente. Respecto al consumo de diferentes hidratos de carbono en la misma comida, solo el 2.3% de los pacientes ha consumido y solo 1 día en la semana, cuando inicialmente el 9.2% de los pacientes habían mezclado hidratos de carbono en las comidas. El consumo de alimentos dulces como pasteles, tortas o chocolate ha disminuido su porcentaje, con un 38.7% de los pacientes refiriendo consumir este tipo de alimentos 1 o 2 veces por semana, contrariamente al 50.0% de los pacientes que lo hacían inicialmente. El nivel de adherencia en los sexos tampoco ha alterado su valor, con un nivel de 3 días por semana entre los hombres y 2 días por semana entre las mujeres. Sin embargo, una vez más, han ocurrido alteraciones relevantes en los porcentajes finales en los ítems más relevantes. Entre los hombres, el consumo de alcohol en las comidas no se ha alterado, pero el consumo de 1 copa de vino en las comidas fue considerado como aceptable y por lo tanto no se han realizado alteraciones en el comportamiento del consumo de alcohol en las comidas, mientras en el consumo de alcohol fuera de las comidas, el porcentaje de hombres que lo hacía en el final del estudio fue del 4.0%, contrariamente al 8.0% en el inicio del estudio. En el consumo de pan en las comidas, el 48.0% de los hombres no habían consumido pan en la última semana con las

comidas y el 96.0% ha referido no haber mezclado hidratos de carbono en las comidas. Los valores iniciales registrados habían sido del 28.0% de los hombres que no consumía pan y el 88.0% que no mezclaba hidratos de carbono. Un 32.0% de los hombres han referido el consumo de alimentos dulces 1 o 2 veces en la semana, pero este valor final fue menor que el valor inicial (52.0%). Una variación similar ha ocurrido entre las mujeres, donde el 78.9% de ellas refiriendo no consumir pan en las comidas (47.4% al inicio) y ninguna mujer ha mezclado hidratos de carbono en las comidas, cuando un 5.3% lo había hecho en el inicio del estudio. Un 52.6% de las mujeres ha referido en el final del estudio no consumir alimentos dulces durante la semana, mientras en el inicio del estudio solo un 21.1% de ellas había declarado no consumirlos. Las alteraciones registradas en la alimentación de los pacientes del grupo intervención pueden deberse al aumento de las consultas con un profesional dietista y con la clarificación de algunas dudas relativas a la alimentación durante la intervención y las consultas de educación y gestión de la terapéutica. También para la dimensión de la alimentación específica para el control de la diabetes se han verificado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando fueron comparados los resultados iniciales y finales (Tabla XXVI). Esto permite afirmar que después de la intervención, los pacientes presentaban comportamientos al nivel de la alimentación, más adecuados a su condición clínica.

El nivel de adherencia al *ejercicio físico* ha aumentado su valor de 2 días por semana al inicio hasta 4 días por semana al final del estudio (Figura 62), con diferencia estadísticamente significativa cuando comparado con el inicio del estudio ($p < 0.05$), con en efecto medio ($|d| = 0.68$) (Tabla XXVI). En realidad, solo el 2.3% de los pacientes del grupo han referido no practicar ninguna actividad física y un 9.1% ha referido no practicar ejercicio físico específico, cuando los valores iniciales obtenidos han sido de 27.3% y 43.2%, respectivamente. Gran parte de los pacientes (31.8%) ha referido practicar alguna actividad física 3 días por semana y 27.3% la practicaba 5 días por semana. Respecto al ejercicio físico, también gran parte de los pacientes (47.7%) lo practicaba 3 días por semana y un 18.2% refirió practicarlo 5 días por semana. Entre los hombres el nivel de adherencia ha sido de 4 días, al igual que entre las mujeres. Ambos han demostrado un aumento en el nivel de adherencia al ejercicio físico. Entre

los hombres, solo un 4.0% de ellos ha referido no practicar ninguna actividad física y 16.0% no practicaba ejercicio físico específico. No obstante, el 48.0% declaró la práctica de una actividad física 2 o 3 veces por semana y un 24.0% la practicaba todos los días. Un 44.0% de los hombres practicaba ejercicio físico 2 o 3 veces por semana y un 20.0% ha referido practicarlo 5 días por semana. Estos valores han demostrado un aumento en la práctica de ejercicio físico entre los hombres, una vez que inicialmente 32.0% de ellos no practicaba ninguna actividad física y 48.0% no practicaba ningún ejercicio físico. El porcentaje de mujeres que ha referido no practicar ninguna actividad física o ejercicio físico fue de 21.1% y 36.8%, respectivamente. Un 36.9% de ellas practicaba algún tipo de actividad física 2 o 3 veces por semana y un 31.6% lo hacía 5 días por semana. Relativo a la práctica de ejercicio físico, el 42.8% lo practicaban 2 o 3 veces por semana y solo el 10.5% lo practicaba 5 días por semana. Este aumento se puede deber al incentivo en las consultas para la práctica de actividad/ejercicio físico, o estrategias delineadas para que los pacientes pudieran ser un poco más activos, y también posiblemente a la observación de los resultados positivos en su salud y en su control glucémico. Las alteraciones registradas en la práctica de ejercicio físico han demostrado diferencias estadísticamente significativas cuando fueron comparadas con los resultados iniciales del estudio ($p<0.05$). Es decir que la intervención ha sido relevante en la práctica de actividad/ejercicio físico de los pacientes del grupo.



* $p<0.05$

Figura 62 – Nivel de adherencia final a los auto-cuidados con la diabetes, en el grupo intervención y entre los sexos.

Respecto al nivel de adherencia a la *monitorización de la glucemia* y a los *cuidados con los pies*, el nivel final fue igual al nivel inicial (7 días por semana) (Figura 62). Entre los sexos tampoco se han registrado alteraciones. En los cuidados con los pies, el porcentaje no ha alterado de modo relevante en el final del estudio, una vez que los valores iniciales eran ya valores considerados aceptables para los pacientes. Solo en la monitorización de la glucemia se han registrado valores de no concordancia entre la indicación médica y la monitorización de los pacientes relativo elevados. En el final del estudio, solo el 6.8% de los pacientes no cumplía la indicación médica, cuando inicialmente este valor era de un 22.7%. Entre los hombres también se ha registrado una disminución con un 8.0% de ellos que no habían cumplido la indicación médica en el final del estudio, cuando en el inicio el porcentaje era del 36.0%. Solo entre las mujeres no se ha verificado alteraciones, con un 5.3% de las mujeres refiriendo monitorizar su glucemia menos veces por semana que la recomendación médica. Aunque no hayan existido alteraciones en el nivel general de adherencia a la monitorización de glucemia, esta dimensión ha demostrado diferencias estadísticamente significativas cuando fueron comparados los resultados iniciales y finales ($p<0.05$) (Tabla XXVI), posiblemente por las alteraciones en el comportamientos de los hombres.

Al final del estudio, cuando comparados los resultados finales de los grupos evaluados, fue posible percibir que existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la dimensión de la práctica de ejercicio físico y de los cuidados con los pies ($p<0.05$). También se han registrado diferencias significativas en comportamientos específicos como el consumo de pan con las comidas, en la práctica de actividad física y de ejercicio físico, y en el comportamiento de analizar los pies ($p<0.05$).

4.9. Perfil Farmacoterapéutico

El perfil farmacoterapéutico de los pacientes fue evaluado a través de todos los medicamentos que los pacientes administraban al inicio y final del estudio. Se ha solicitado a los pacientes, todos los medicamentos con o sin prescripción médica, medicamentos fitoterápicos u otros, y toda la información (denominación común internacional, dosis, forma farmacéutica y posología recomendada) ha sido recogida en una hoja de registro del paciente. Los medicamentos fueron después catalogados según la clasificación farmacoterapéutica del Prontuario Nacional del Medicamento⁽³⁰⁹⁾. Solo los medicamentos para el tratamiento de la diabetes *mellitus*, de la hipertensión arterial, de la dislipemia y de la agregación plaquetario/coagulación sanguínea, fueron catalogados según su grupo y subgrupo farmacoterapéutico y descritos en este trabajo. Todos los otros medicamentos fueron catalogados como “otros”, donde se han incluido, por ejemplo, medicamentos como los ansiolíticos, los antidepresivos, los antiinflamatorios no esteroides, los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis o de la hiperplasia benigna de la próstata o incluso los medicamentos fitoterápicos utilizados.

4.9.1. Resultados pre-intervención

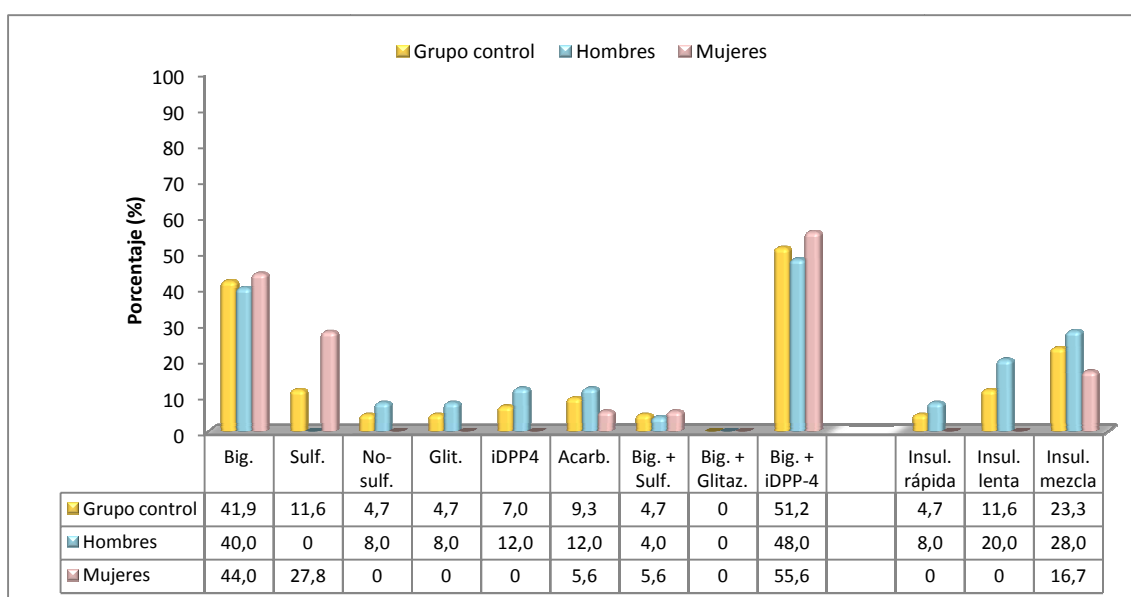
- **Grupo control**
 - **Medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus**

En el grupo control, inicialmente, solo el 11.6% de los pacientes tenía terapéutica insulínica exclusiva, un 65.1% tenía tratamiento con antidiabéticos orales y un 23.3% tenía prescripción de antidiabéticos orales e insulina. Evaluando el tratamiento para la diabetes en los sexos fue posible observar que el 12.0% de los hombres tenía tratamiento exclusivo con insulina, el 60.0% exclusivamente con ADO y el 28% tenía tratamiento con antidiabéticos orales e insulina simultáneamente. El porcentaje de

mujeres con tratamiento exclusivo de insulina fue de 11.1%, el 72.2% tenía tratamiento solo con ADO y el 16.7% tenía tratamiento con ADO e insulina.

Respecto a los antidiabéticos orales, la mayoría de los pacientes del grupo control tenía prescrito la asociación de metformina con un inhibidor de la DPP4 (51.2%), un 41.9% tenía prescrito metformina y solo el 7.0% la prescripción de un inhibidor de la DPP-4. Un 11.6% de los pacientes tenía prescripción de una sulfonilurea y 4.7% la asociación de metformina con una sulfonilurea. La acarbosa fue prescrita en un 9.3% de los pacientes y un 4.7% tenía prescripción de una no-sulfonilurea o glitazona. Ninguno paciente del grupo presentaba prescripción para la asociación de metformina con una glitazona. Entre los hombres, los antidiabéticos orales más prescritos fueron la asociación de la metformina con un inhibidor de la DPP-4 (48.0%) y la metformina (40.0%). Un 12.0% tenía prescrito un inhibidor de la DPP-4 o acarbosa y el 8.0% presentaba prescripción de una no-sulfonilurea o una glitazona. Solo el 4.0% de los hombres tenía prescripción de la asociación de metformina con una sulfonilurea, pero ninguno tenía prescrito una sulfonilurea. Entre las mujeres, también la asociación de la metformina con un inhibidor de la DPP-4 (55.6%) y la metformina (44.0%) fueron los medicamentos más prescritos, seguida de la prescripción de una sulfonilurea (27.8%). Ninguna mujer tenía prescripción de inhibidores de la DPP-4, glitazonas o no-sulfonilureas, y el 5.6% presentaba prescripción de acarbosa o de la asociación de metformina con una sulfonilurea (Figura 63).

La terapéutica con antidiabéticos orales se hacía mayoritariamente con uno (39.5%) o dos medicamentos (46.5%). Solo el 2.3% de los pacientes tenía prescritos 3 medicamentos. No obstante, los hombres tenían mayoritariamente la prescripción de un antidiabético oral (48.0%), un 36.0% de ellos tenía la prescripción de dos antidiabéticos orales y un 4.0% tres ADO. Aunque entre las mujeres ninguna presentó prescripción de tres antidiabéticos orales, la mayoría (61.1%) tenía tratamiento con dos medicamentos y 27.8% con un medicamento ADO.



Leyenda: Acarb. – acarbosa; Big. – biguanidas; Big.+Glit. – biguanidas+glitazonas; Big.+iDPP4 – biguanidas+inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Big.+Sulf. – biguanidas+sulfonilureas; Glit.– glitazonas; iDPP4 – inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Insul. – insulina; No-sulf. – no sulfonilureas; Sulf. – sulfonilureas.

Figura 63 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la diabetes *mellitus* en el grupo control y distribuidos por sexo.

Respecto a la prescripción de insulinas, la mayoría de los pacientes del grupo control tenía prescripción de insulina premezclada (23.3%), solo un 4.7% tenía prescripción de insulina de acción rápida y un 11.6% de insulina de acción lenta. Los hombres tenían mayoritariamente prescripción de insulina premezclada (20.8%) o insulina de acción lenta (20.0%). Solo el 8.0% de los hombres presentaban prescripción de insulina de acción rápida. Ninguna mujer tenía prescripción de insulina de acción rápida o lenta, solo tenían prescripción de insulina premezclada (16.7%). De los pacientes con prescripción de insulina, la mayoría tenía prescripción de 2 insulinas (53.3%). Sin embargo, los hombres presentaban mayoritariamente la prescripción de una insulina (60.0%), mientras las mujeres presentaban la prescripción de 2 insulinas (80.0%).

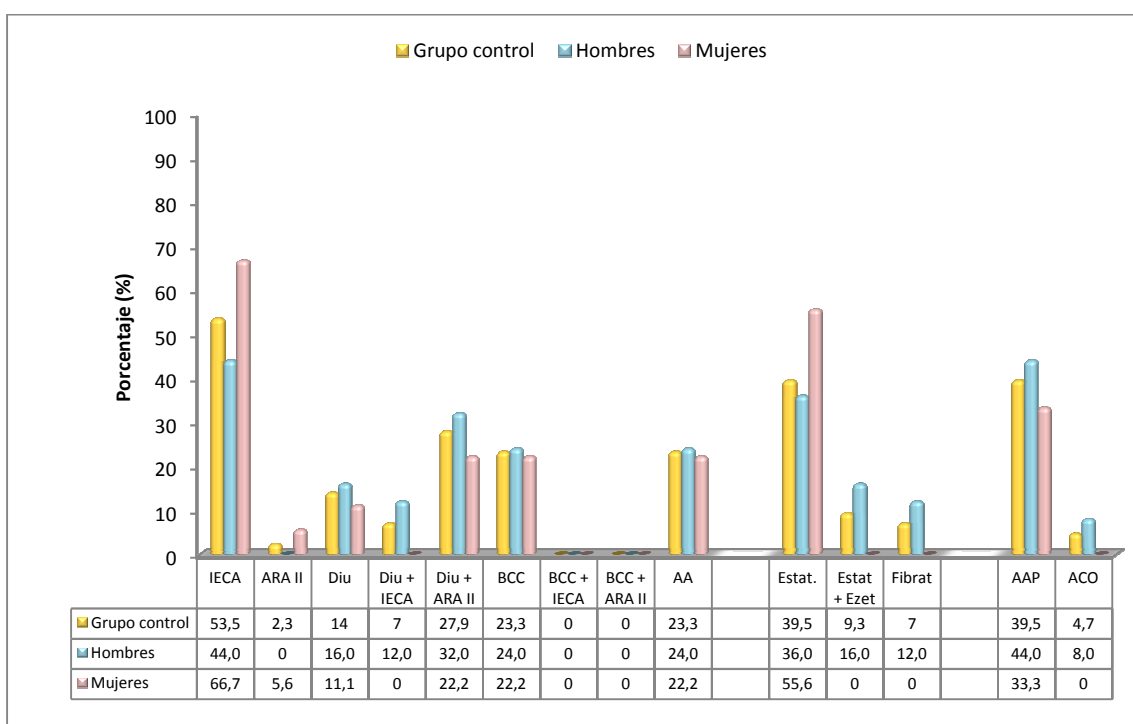
○ **Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación sanguínea.**

En el grupo control, el tratamiento para la hipertensión se realizaba mayoritariamente con IECA (53.5%). Solo 2.3% de los pacientes tenía prescripción de un ARA II y el 14.0% de un medicamento diurético. Su asociación con ARA II fue relativamente mayor

(27.9%) que con medicamentos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (7.0%). Un 23.3% de los pacientes tenía prescripción de un medicamento bloqueador de los canales de calcio, pero ninguno tenía tratamiento con su asociación a un medicamento modulador del sistema renina angiotensina (IECA o ARA II). También un 23.3% de los pacientes tenía prescripción de un medicamento antagonista alfa-1 adrenérgico (Figura 64). La mayoría de los pacientes tenía tratamiento de la hipertensión arterial solo con un medicamento (60.5%), un 16.3% de los pacientes tenía tratamiento con dos medicamentos, un 14.0% con tres medicamentos y un 2.3% tenía prescripción de 4 medicamentos. Considerando que 93.0% de los pacientes del grupo control tenía diagnóstico de HTA, es decir que todos los pacientes con diagnóstico tenía tratamiento con medicamentos anti-hipertensivos. Analizando el perfil farmacoterapéutico para el tratamiento de la hipertensión arterial en los sexos se percibe que los resultados son muy similares. Tanto la mayoría de los hombres (44.0%) como de las mujeres (66.7%) tenían tratamiento con IECA. Ninguno hombre tenía prescripción de ARA II, sin embargo un 32.0% tenía tratamiento con una asociación de un diurético y un ARA II. Aunque entre las mujeres, el 5.6% tuviera prescripción de un ARA II para el tratamiento de la HTA, la mayoría (22.2%) tenía una asociación de un diurético y un ARA II. Con relación al número de medicamentos para el tratamiento de la HTA, tanto los hombres (56.0%) como las mujeres (66.7%) tenían prescrito solo un medicamento. Un 36.0% de los hombres tenía prescrito dos o tres medicamentos, mientras un 27.8% de las mujeres tenía el mismo número de medicamentos. Entre las mujeres, el 5.6% de ellas tenía tratamiento con 4 medicamentos, aunque ninguno hombre tenía prescripción de 4 medicamentos para el tratamiento de la HTA.

Respecto al tratamiento de la dislipemia, la mayoría de los pacientes tenía tratamiento con estatinas (46.5%) y solo un 7.0% de los pacientes tenía prescripción de fibratos. Un 9.3% de los pacientes del grupo control tenía tratamiento con la asociación de una estatina con ezetimiba (Figura 64). En realidad, solo un 7.0% de los pacientes tenía prescrito dos medicamentos para el tratamiento de la dislipemia y un 46.5% tenía prescrito un medicamento. El perfil farmacoterapéutico de las dislipemias entre los hombres ha demostrado que el 36.0% tenía tratamiento con una estatina, el 16.0%

con la asociación de una estatina y ezetimiba y un 12.0% tenía prescripción de fibratos. No obstante, todas las mujeres con tratamiento para la dislipemia solo tenían prescripción de estatinas (55.6%). Es decir que, entre las mujeres, todas aquellas que tenían tratamiento, solo administraban un medicamento para el tratamiento de la dislipemia, aunque entre los hombres un 40.0% tenía tratamiento con un medicamento, pero 12.0% tenía prescripción de dos medicamentos para la dislipemia.



Leyenda: AA – antagonista alfa-1 adrenérgico; AAP – antiagregantes plaquetarios; ACO – anticoagulantes orales; ARA II – antagonistas de los receptores de al angiotensina II; BBC – bloqueadores de los canales de calcio; Diu – diuréticos; Estat. – estatinas; Ezet. – ezetimiba; Fibrat. – fibratos; IECA – inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Figura 64 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo control y distribuidos por sexo.

La prescripción de medicamentos antiagregantes plaquetarios también fue mayor (39.5%) que los medicamentos anticoagulantes (4.7%) (Figura 64). Analizando el número de medicamentos por pacientes se percibe que el 39.5% de los pacientes tenían tratamiento solo con un medicamento y el 4.7% tenía la prescripción de dos medicamentos. El análisis del perfil en los sexos ha demostrado que ninguna mujer tenía prescripción de cualquier medicamento anticoagulante oral y un 33.3% tenía

prescripción de un antiagregante plaquetario. Entre los hombres, un 8.0% tenía prescripción de un anticoagulante oral y un 44.0% de un antiagregante plaquetario. Respecto al número de medicamentos, todas las mujeres con prescripción de este tipo de medicamentos tenía tratamiento solo con un medicamento, mientras un 44.0% de los hombres tenía la prescripción de un medicamento y un 8.0% de dos medicamentos.

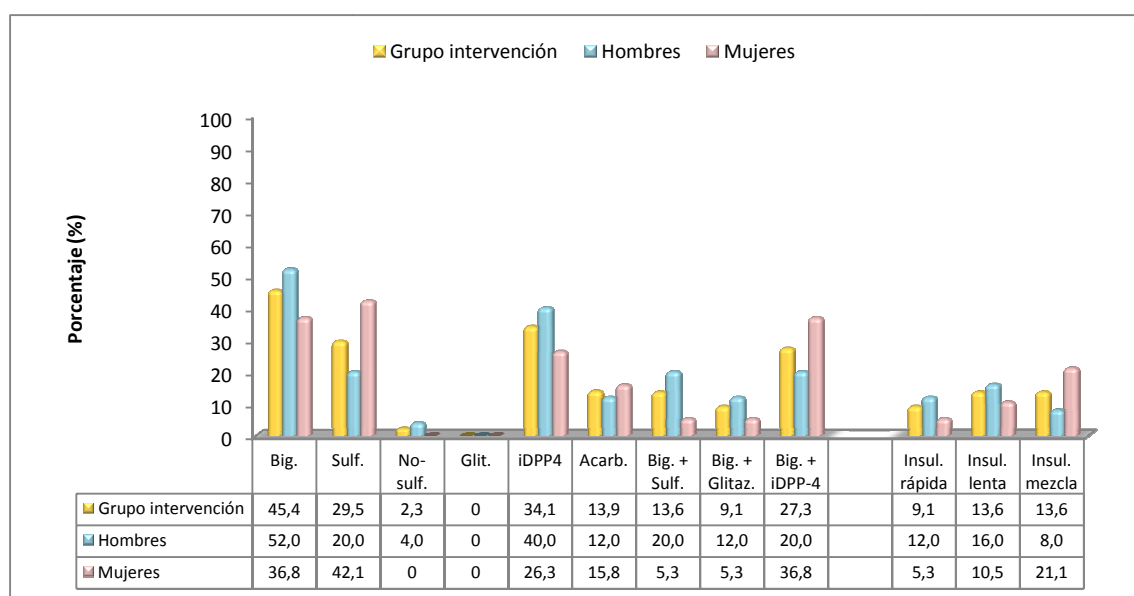
- **Grupo intervención**

- **Medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus**

En el grupo intervención, al inicio del estudio, el 9.1% de los pacientes tenía terapia exclusiva con insulina, 72.7% terapéutica solo con ADO y un 18.2% tenía terapéutica con ADO e insulina. La evaluación de la terapéutica en los sexos ha demostrado que un 8.0% de los hombres tenía terapéutica insulínica exclusiva, 76.0% terapéutica con ADO y el 16.0% terapéutica con antidiabéticos orales e insulina. Las mujeres, el 10.5% tenía terapéutica insulínica, el 68.4% solo ADO y el 21.2% terapéutica concomitante de antidiabéticos orales e insulina.

La caracterización de la terapéutica antidiabética oral ha demostrado que la mayoría de los pacientes del grupo intervención tenía prescrito tratamiento con metformina (45.5%) o con un inhibidor de la DPP-4 (34.1%), mientras la asociación de los dos medicamentos fue prescrita en 27.3% de los pacientes. Las sulfonilureas fueron prescritas en 29.5% de los pacientes y su asociación con metformina en 13.6% de los pacientes. Solo un 2.3% tenía prescripción de no-sulfonilureas y un 13.9% tenía prescrita acarbosea para el tratamiento de la diabetes. Ninguno paciente del grupo intervención tenía inicialmente prescripción de una glitazona, pero un 9.1% tenía prescripción de su asociación con metformina. Evaluando el perfil de los medicamentos antidiabéticos orales en los hombres, fue posible observar la mayoría tenía prescripción de metformina (52.0%) o un inhibidor de la DPP-4 (40.0%), mientras solo un 20.0% de los hombres tenían prescripción de la asociación de los dos medicamentos. Un 20.0% tenía prescrita una sulfonilurea o su asociación con la metformina. La prescripción de una no-sulfonilurea ha ocurrido en 4.0%, mientras la acarbosea en 12.0% de los pacientes. Aunque ninguno hombre tuviera la prescripción

de una glitazona, el 12.0% de ellos tenían la prescripción de su asociación con la metformina. Las mujeres han presentado mayor prescripción de sulfonilureas (42.1%), aunque un 36.8% tuviera prescripción de metformina o de su asociación con un inhibidor de la DPP-4 y un 26.3% de un inhibidor de la DPP-4. Un 15.8% de las mujeres tenían prescripción de acarbosa y el 5.3% de la asociación de metformina con una sulfonilurea o una glitazona, aunque ninguna tuviera la prescripción de una glitazona o de una sulfonilurea (Figura 65).



Legenda: Acarb. – acarbosa; Big. – biguanidas; Big.+Glit. – biguanidas+glitazonas; Big.+iDPP4 – biguanidas+inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Big.+Sulf. – biguanidas+sulfonilureas; Glit.– glitazonas; iDPP4 – inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Insul. – insulina; No-sulf. – no sulfonilureas; Sulf. – sulfonilureas.

Figura 65 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la diabetes *mellitus* en el grupo intervención y distribuido por sexo.

Relativo al número de antidiabéticos utilizados por los pacientes del grupo intervención en el inicio del estudio, un 9.1% de los pacientes no tenía prescripción de ADO por realizar terapéutica insulínica exclusiva, y la mayoría de los pacientes hacía su tratamiento con 2 medicamentos ADO (40.9%). Un 25.0% tenía prescrito solo un ADO, sin embargo, el 22.7% y el 2.3% tenía su tratamiento con tres o cuatro medicamentos antidiabéticos orales. El tratamiento entre los hombres era realizado mayoritariamente con dos medicamentos (36.0%). No obstante, un 32.0% de ellos tenía tratamiento con tres antidiabéticos orales y un 24.0% solo con un medicamento

ADO. El tratamiento de la diabetes entre las mujeres era realizado principalmente con dos medicamentos antidiabéticos orales (47.4%) o con un medicamento (26.3%). Solo un 10.5% de las mujeres tenía tres medicamentos prescritos y un 5.3% tenía la prescripción de cuatro medicamentos ADO diferentes.

La terapéutica insulínica se realizaba mayoritariamente con insulina de acción lenta (13.6%) o insulina premezclada (13.6%). Solo el 9.1% de los pacientes del grupo intervención tenía terapéutica con insulina de acción rápida. De los pacientes que tenían tratamiento con insulina, su mayoría tenía solo una insulina prescrita (66.6%). El perfil del tratamiento con insulina entre los hombres ha demostrado que la mayoría realizaba tratamiento con insulina de acción lenta (16.0%) o rápida (12.0%), mientras un 8.0% lo realizaba con insulina premezclada. Contrariamente, la mayoría de las mujeres tenían prescripción de insulina premezclada (21.1%), mientras solo 10.5% utilizaba insulina de acción lenta y 5.3% insulina de acción rápida (Figura 65). Por consiguiente, la mayoría de las mujeres tenía solo una insulina prescrita, mientras el porcentaje entre los hombres fue igual para una o dos insulinas (50.0%).

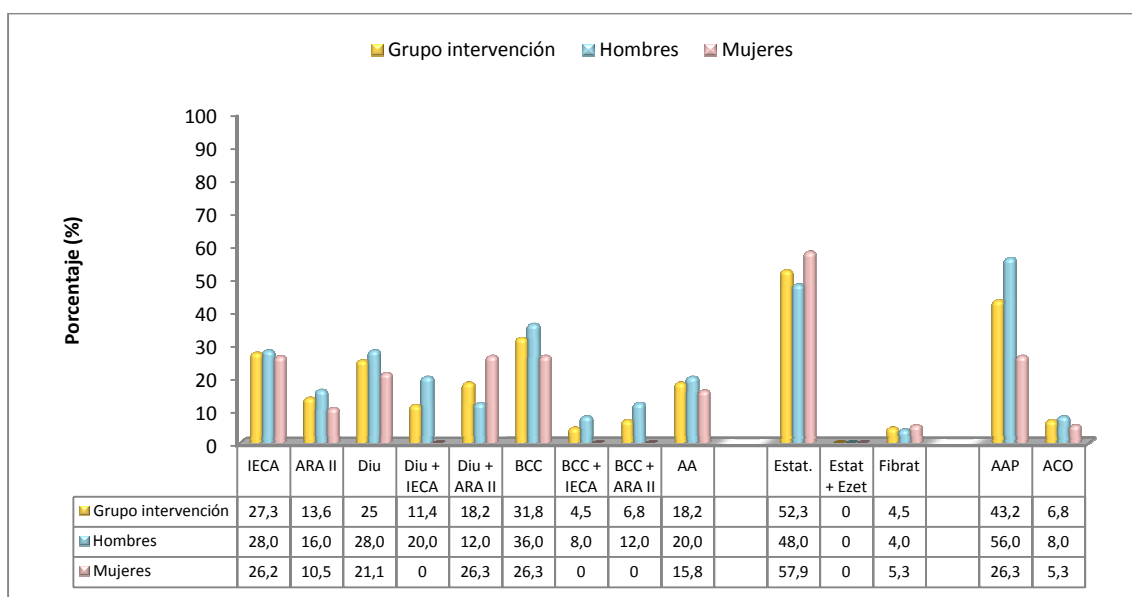
- **Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación sanguínea.**

En el grupo intervención, el análisis del perfil farmacoterapéutico para el tratamiento de la HTA ha demostrado que la mayoría de los pacientes tenía prescripción de bloqueadores de los canales de calcio (31.8%), pero su asociación a un IECA (4.5%) o a un ARA II (6.8%) no se ha revelado muy elevada. El tratamiento con IECA fue descrito en 27.3% de los pacientes y un 13.6% tenía tratamiento con ARA II. Los diuréticos estaban prescritos para un 25.0% de los pacientes y su asociación a un IECA (11.4%) o un ARA II (18.2%) para un porcentaje menor de los pacientes. Un 18.2% de los pacientes tenía aún prescripción de medicamentos antagonistas alfa-1 adrenérgicos (Figura 66). Respecto al número de medicamentos, la mayoría de los pacientes (34.1%) tenía tratamiento solo con un medicamento anti-hipertensivo. No obstante, 22.7% tenía prescripción de dos medicamentos, 15.9% de tres medicamentos anti-hipertensivos y un 9.1% prescripción de 4 medicamentos para el tratamiento de la

hipertensión arterial. Considerando que 84.1% de los pacientes presentaban diagnóstico de HTA, fue posible percibir que un 2.3% (n=1) de los pacientes no tenían tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial, su manejo se hacía solo con medidas no farmacológicas. Analizando el perfil en los sexos fue posible percibir que entre los hombres, gran parte tenía prescripción de un bloqueador de los canales de calcio (36.0%), un 8.0% hacía su asociación con un IECA y un 12.0% la asociación con un ARA II. Un 28.0% de los hombres tenía prescripción de un IECA o de un diurético y el 20.0% utilizaba la asociación entre los dos medicamentos. La prescripción de un medicamento ARA II entre los hombres fue de 16.0% y su asociación con un diurético de 12.0%. Un 20.0% de los hombres tenía también prescripción de un medicamento antagonista alfa-1 adrenérgico. El perfil farmacoterapéutico de las mujeres se ha revelado un poco distinto del perfil de los hombres. Un 26.3% de las mujeres tenía prescripción de un medicamento IECA y 21.1% de un medicamento diurético, pero ninguna tenía prescripción de la asociación entre los dos medicamentos. Un 10.5% de las mujeres tenía tratamiento con un medicamento ARA II y el 26.3% con la asociación entre este y un diurético. La prescripción de un medicamento bloqueador de los canales de calcio fue de 26.3%, pero ninguna mujer ha presentado prescripción de su asociación con un medicamento modulador del sistema renina angiotensina (IECA o ARA II). Un 15.8% de las mujeres ha presentado prescripción de un medicamento antagonista alfa-1 adrenérgico (Figura 66). Con relación al número de medicamentos, tanto la mayoría de los hombres (32.0%) como de las mujeres (36.8%) tenían tratamiento para la hipertensión arterial con solo un medicamento. No obstante, un 44.0% de los hombres y un 31.6% de las mujeres lo tenían con dos o tres medicamentos anti-hipertensivos. Solo el 12.0% de los hombres y el 5.3% de las mujeres tenía prescrito 4 medicamentos para el tratamiento de la HTA.

Relativamente al perfil farmacoterapéutico en el tratamiento de las dislipemias, la mayoría de los pacientes del grupo intervención tenían como tratamiento una estatina (52.3%) y solo el 4.5% tenía prescripción de fibratos. Ninguno paciente del grupo tenía prescripción de una asociación de estatina con ezetimiba o cualquier otro medicamento para el tratamiento de las dislipemias (Figura 66). Gran parte de los pacientes tenía solo un medicamento prescrito (50.0%) para el tratamiento de la

dislipemia y solo un 2.3% de los pacientes presentaban la prescripción de dos medicamentos. Considerando que el 65.9% de los pacientes habían descrito diagnóstico de dislipemias, fue posible observar que un 13.6% de los pacientes no tenían tratamiento farmacológico para su dislipemia, solo tratamiento no farmacológico. El análisis del perfil entre los sexos ha revelado que tanto la mayoría de los hombres (48.0%) como de las mujeres (57.9%) tenía prescripción de estatinas para el tratamiento de la dislipemia y solo un 4.0% de los hombres y un 5.3% de las mujeres tenía prescripción de fibratos (Figura 66). Relativo al número de medicamento, se ha observado que todas las mujeres con tratamiento para la dislipemia solo utilizaban un medicamento, mientras entre los hombres un 44.0% utilizaba un medicamento y un 4.0% dos medicamentos.



Leyenda: AA – antagonista alfa-1 adrenérgico; AAP – antiagregantes plaquetarios; ACO – anticoagulantes orales; ARA II – antagonistas de los receptores de al angiotensina II; BBC – bloqueadores de los canales de calcio; Diu – diuréticos; Estat. – estatinas; Ezet. – ezetimiba; Fibrat. – fibratos; IECA – inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Figura 66 – Caracterización de los medicamentos utilizados inicialmente para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo intervención y distribuidos por sexo.

El perfil de los medicamentos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales ha demostrado que, también en el grupo intervención, la mayoría de los pacientes tenía prescripción de un antiagregante plaquetario (43.2%) en detrimento de los anticoagulantes (6.8%). Del mismo modo, solo un 6.8% de los pacientes tenía

prescripción de dos medicamentos, los restantes solo administraban un medicamento (Figura 66). El análisis del perfil en los sexos ha relevado porcentajes muy similares a los porcentajes del grupo, aunque en el número de medicamentos, todas las mujeres que tenían tratamiento antiagregante/anticoagulante con un solo medicamento, mientras entre los hombres, un 12.0% recibía dos medicamentos.

4.9.2. Resultados pos-intervención

Al final del estudio, fueron recogidos todos los medicamentos que los pacientes administraban en ese momento, y del mismo modo que inicialmente, el perfil farmacoterapéutico final de los pacientes fue descrito para los medicamentos para el tratamiento de la diabetes *mellitus*, de la hipertensión arterial, de la dislipemia y de la agregación plaquetario/coagulación sanguínea. Todos los otros medicamentos a pesar de evaluados no fueron descritos a fondo en este trabajo.

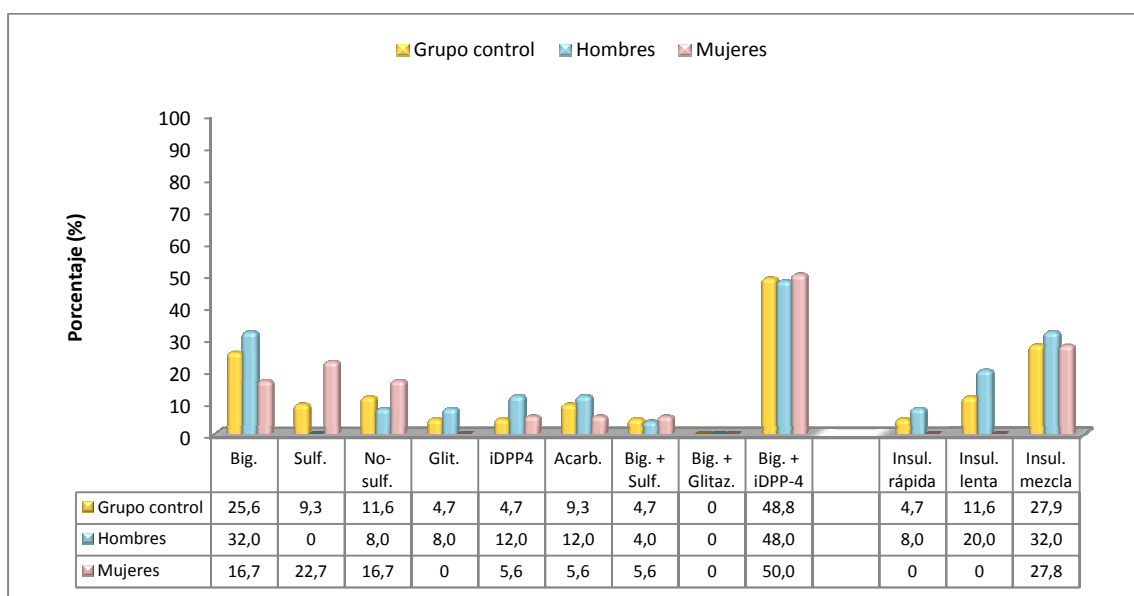
- **Grupo control**
 - **Medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus**

En el grupo control, al final del estudio, el porcentaje de pacientes con terapéutica insulínica exclusiva ha aumentado (14.0%), y también el porcentaje de pacientes que hacía su tratamiento con ADO e insulina (30.2%), por consiguiente, han disminuido los pacientes que hacían su tratamiento solo con antidiabéticos orales (55.8%).

Del mismo modo que en la totalidad de los pacientes, los porcentajes de la prescripción de metformina (25.6%), de sulfonilureas (9.3%) y de inhibidores de la DPP-4 (4.7%) ha disminuido relativamente a los valores iniciales. La asociación de metformina con un inhibidor de la DPP-4 (48.8%) ha presentado un valor relativamente menor que el inicial, pero el porcentaje de las no-sulfonilureas ha aumentado (11.6%). Todos los otros medicamentos han mantenido sus porcentajes iniciales (Figura 67). Relativo al número de medicamentos ADO utilizados en el tratamiento de la diabetes, la mayoría de los pacientes (46.5%) utilizaban un

medicamento, mientras 37.2% y 2.3% de los pacientes utilizaban dos o tres medicamentos.

La utilización de insulina de acción rápida y lenta se ha mantenido en su valor inicial (4.7%), no obstante, la utilización de insulina premezclada ha aumentado (27.9%). Es decir que, los pacientes que han empezado terapéutica insulínica, la han iniciado con insulina premezclada (Figura 67). Al final del estudio, un 50.0% de los pacientes que utilizaban insulina en el tratamiento de la diabetes tenían prescripción de una sola insulina, mientras un 50.0% tenía prescripción de dos insulinas.



Leyenda: Acarb. – acarbosa; Big. – biguanidas; Big.+Glit. – biguanidas+glitazonas; Big.+iDPP4 – biguanidas+inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Big.+Sulf. – biguanidas+sulfonilureas; Glit.– glitazonas; iDPP4 – inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Insul. – insulina; No-sulf. – no sulfonilureas; Sulf. – sulfonilureas.

Figura 67 – Caracterización de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes *mellitus*, al final del estudio, en el grupo control y por sexo.

Analizando el perfil en los sexos, se ha observado que entre los hombres su perfil farmacoterapéutico de la diabetes no ha sufrido grandes alteraciones. Solo la metformina (32.0%) ha disminuido su porcentaje y la insulina premezclada (32.0%) ha aumentado (Figura 67). En realidad, más hombres (16.0%) han pasado a realizar insulino terapia exclusiva, o a utilizar insulina y ADO (32.0%). En cuanto al número de ADO utilizados en el tratamiento de la diabetes, ha ocurrido un aumento de hombres a utilizar solo un antidiabético oral (52.0%) y una disminución en los hombres que

utilizaban dos ADO (28.0). No obstante los pacientes con tres medicamentos ADO se ha mantenido (4.0%). Entre las mujeres, el perfil farmacoterapéutico ha sufrido mayores alteraciones. La prescripción de metformina ha disminuido (16.7%), bien como la prescripción de sulfonilureas (22.7%) y de la asociación de metformina con inhibidores de la DPP-4 (50.0%). No obstante, algunas han pasado a realizar tratamiento con no-sulfonilureas (16.7%) y con inhibidores de la DPP-4 (5.6%), medicamentos que no tenían ninguna prescripción inicialmente entre ellas. Los restantes medicamentos han mantenido sus valores iniciales. Respecto a la terapéutica insulínica, inicialmente las mujeres solo utilizaban insulina premezclada que se ha mantenido, pero con un aumento en su utilización (27.8%) (Figura 67). En realidad, las mujeres que solo hacían insulino-terapia exclusiva se han mantenido, no obstante, ha ocurrido un aumento en aquellas que pasaron a realizar terapia con ADO e insulina (27.9%), y por lo tanto, una disminución de mujeres que hacían su tratamiento solo con ADO (61.0%). Referente al número de medicamentos antidiabéticos utilizados, la mayoría de las mujeres ha mantenido su tratamiento con dos medicamentos antidiabéticos orales (50.0%) y solo un 38.9% realizaba tratamiento con un medicamento.

- **Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación sanguínea.**

Con respecto a los medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial utilizados en el grupo control, no se ha encontrado muchas diferencias en relación al inicio del estudio. En realidad, el perfil se ha mantenido para todos los medicamentos utilizados por los pacientes del grupo, con excepción, de los IECA (51.2%), de la asociación de un diurético con un ARA II (25.6%), de los bloqueadores de los canales de calcio (20.9%) y de los antagonista alfa-1 adrenérgico (20.9%), que han disminuido sus porcentajes, comparativamente a los valores iniciales (Figura 68). Evaluando el número de medicamentos utilizador por cada paciente, se ha observado que todos los pacientes del grupo control se trataban con un cualquier medicamento para el tratamiento de la HTA y que la mayoría tenía solo uno medicamento (67.4%). Un 18.6% de los pacientes consumían dos medicamentos y un 14.0% utilizaban tres medicamentos para el tratamiento de la HTA. Es decir que, comparativamente a los

valores iniciales, el número de pacientes con uno o dos medicamentos anti-hipertensivos ha aumentado, mientras los pacientes a administrar tres medicamentos han disminuido.

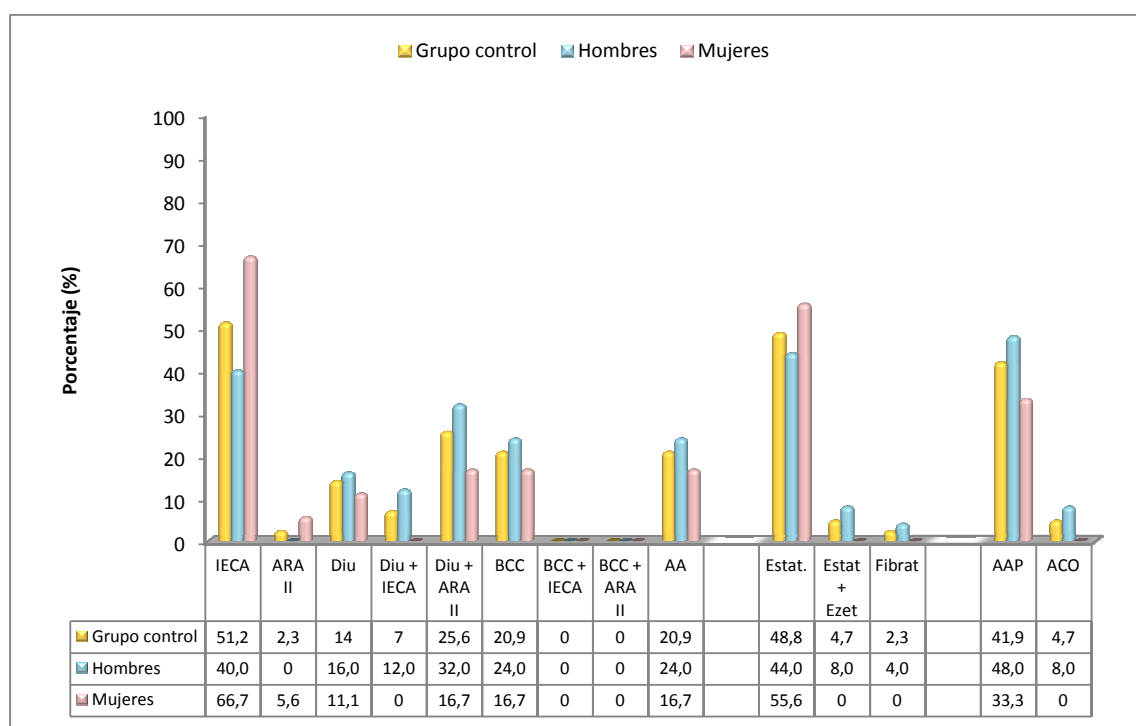
La caracterización del perfil farmacoterapéutico de los hombres del grupo control ha demostrado que han ocurrido alteraciones en el perfil con excepción de la prescripción de IECA, que ha disminuido (40.0%) con respecto a los valores iniciales (44.0%) (Figura 68). Todos los otros medicamentos han mantenido sus valores iniciales (Figura 64). Para el tratamiento de la HTA, la mayoría de los hombres tenía solo un medicamento anti-hipertensivo (64.0%), pero 24.0% de los pacientes tenían dos medicamentos y un 12.0% utilizaba tres medicamentos para el tratamiento de la HTA. Inicialmente, existía 8.0% de hombres que no tenían terapéutica anti-hipertensiva, no obstante, al final del estudio todos los hombres eran tratados, por lo menos, un medicamentos de este tipo. Aunque el número de hombres con un solo medicamento anti-hipertensivo ha aumentado, es posiblemente a que algunos pacientes iniciaron tratamiento, también a que los hombres con dos medicamentos aumentó. No obstante, los pacientes con tres medicamentos anti-hipertensivos han disminuido.

Entre las mujeres han ocurrido más alteraciones en el perfil farmacoterapéutico, con la disminución de la prescripción de la asociación de un diurético con un ARA II (16.7%), de los medicamentos bloqueadores de los canales de calcio (16.7%) y de los antagonistas alfa-1 adrenérgicos (16.7%) (Figura 68). Todos los otros medicamentos han mantenido sus valores iniciales (Figura 64). Relativo al número de medicamentos utilizados para el tratamiento de la HTA entre las mujeres, la mayoría tenía un solo medicamento anti-hipertensivo (72.2%), solo 11.1% dos medicamentos y un 16.7% utilizaba tres medicamentos para el tratamiento de la HTA. Al final del estudio ninguna mujer tenía cuatro medicamentos anti-hipertensivos como inicialmente, y posiblemente por este motivo el número de mujeres a utilizar tres medicamentos hubo aumentado, comparativamente con el valor inicial.

En el tratamiento de las dislipemias, en el grupo control han ocurrido algunas alteraciones comparado a los valores iniciales. La mayoría de los pacientes eran tratados con estatinas (48.8%), valor más elevado que el valor inicial (46.5%). No obstante, el porcentaje de pacientes que consumían fibratos (2.3%) o la asociación de

estatina con ezetimiba (2.3%) disminuyó (Figura 68), comparado a los valores iniciales (Figura 64). Al final del estudio, un 46.5% de los pacientes se mantuvo sin tratamiento antidislipémico, el 48.8% de los pacientes utilizaba un medicamento para tratar su dislipemia y un 4.7% utilizaba dos medicamentos.

Mientras entre las mujeres los valores finales se mantenían iguales a los valores finales, entre los hombres, el perfil ha presentado algunas alteraciones. La prescripción de estatinas aumentó (44.0%), mientras la prescripción de la asociación de estatina con ezetimiba (8.0%) y de fibratos (4.0%) disminuyó (Figura 68). La mayoría de los hombres (44.0%) utilizaba un medicamento para el tratamiento de la dislipemia, pero un 8.0% utilizaba dos medicamentos. Entre las mujeres, el número de medicamentos para el tratamiento de la dislipemia no se modificó.



Leyenda: AA – antagonista alfa-1 adrenérgico; AAP – antiagregantes plaquetarios; ACO – anticoagulantes orales; ARA II – antagonistas de los receptores de al angiotensina II; BCC – bloqueadores de los canales de calcio; Diu – diuréticos; Estat. – estatinas; Ezet. – ezetimiba; Fibrat. – fibratos; IECA – inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Figura 68 – Caracterización de los medicamentos utilizados al final del estudio para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo control y por sexo.

En la prescripción de medicamentos para la agregación plaquetaria/coagulación sanguínea, se ha registrado una alteración en la prescripción de antiagregantes plaquetarios, que aumentó (41.9%), relativo a los valores iniciales (30.5%). El porcentaje para los anticoagulantes orales se ha mantenido igual al valor inicial (4.7%) (Figura 68). Analizando el número de medicamentos por paciente, se ha observado que la mayoría de los pacientes solo recibían un medicamento (37.2%) y 4.7% dos medicamentos.

Entre las mujeres no han ocurrido alteraciones en el perfil farmacoterapéutico, comparativamente a los valores iniciales. No obstante, entre los hombres ha ocurrido un aumento en la prescripción de medicamentos antiagregantes plaquetarios (48.0%), relativo al valor inicial (44.0%), pero la prescripción de medicamentos anticoagulantes orales se mantuvo (8.0%) (Figura 68). Del mismo modo que inicialmente, la mayoría de los hombres utilizaba un medicamento (40.0%), aunque 8.0% utilizaba dos medicamentos.

- **Grupo intervención**

- **Medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus**

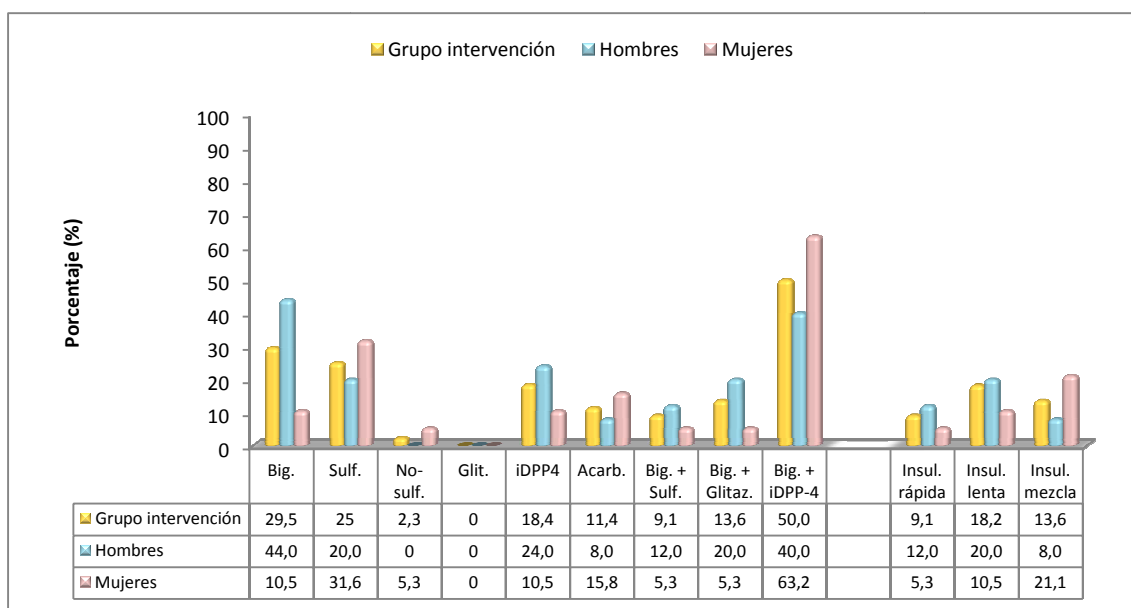
En el grupo intervención, al final del estudio, el porcentaje de pacientes realizando insulinoterapia exclusiva aumentó (11.4%) y el porcentaje de pacientes con solo antidiabéticos orales disminuyó (79.5%). No obstante, los pacientes con ADO e insulina se mantuvo (18.1%).

Entre los pacientes del grupo intervención, la utilización de metformina disminuyó (20.5%). También la prescripción de sulfonilureas (25.0%), de la acarbosa (11.4%), de los inhibidores de la DPP-4 (18.4%) y de la asociación de metformina con sulfonilureas (9.1%) se redujo. No obstante, la prescripción de no-sulfonilureas se mantuvo en los valores iniciales (2.3%) y la asociación de metformina con glitazonas (13.6%) o con inhibidores de la DPP-4 (50.0%), presentó un aumento en su utilización (Figura 69). Respecto al número de medicamentos ADO utilizados por los pacientes, fue posible

percibir que, aunque la mayoría de los pacientes recibieran dos medicamentos (38.6%), muchos pacientes (36.4%) solo tenían un medicamento para el tratamiento de la diabetes. Solo un 13.6% de los pacientes consumían tres medicamentos para el tratamiento de la diabetes y ninguno cuatro medicamentos. Comparativamente con el inicio del estudio, ha ocurrido una disminución de pacientes con dos o tres medicamentos, y un aumento de pacientes con solo un medicamento antidiabético oral. El aumento de la prescripción de asociaciones de medicamentos ADO puede justificar estos resultados.

Con relación a la prescripción de las insulinas, al final del estudio, solo la insulina de acción lenta ha aumentado su porcentaje (18.2%). La insulina de acción rápida y la insulina premezclada han mantenido sus valores de prescripción, 9.1% y 13.6%, respectivamente. De los pacientes con terapéutica insulínica prescrita, la mayoría (69.2%) recibió solo una insulina y 30.8% dos insulinas diferentes.

Analizando el perfil de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes en los sexos, fue posible observar que, entre los hombres, la prescripción de metformina (44.0%), de acarbosa (8.0%), de los inhibidores de la DPP-4 (24.0%) y de la asociación de metformina con sulfonilureas (12.0%) había disminuido, comparativamente con el inicio del estudio. La prescripción de sulfonilureas (20.0%) mantuvo su valor de prescripción. No obstante, la prescripción de la asociación de metformina con glitazonas (20.0%) o con inhibidores de la DPP-4 (40.0%) aumentó su valor relativamente a los valores iniciales (Figura 69). Entre los hombres, un 32.0% tenía tratamiento para la diabetes con uno o dos medicamentos ADO y un 24.0% con cuatro medicamentos. Los pacientes con dos o tres medicamentos ADO disminuyeron comparativamente con los valores iniciales, y consecuentemente, los pacientes a utilizar solo un medicamento ADO aumentaron. El aumento de la utilización de medicamentos en asociación ha contribuido para estos resultados. Un 12.0% de los hombres tenía insulinoterapia exclusiva, pero la prescripción de insulinas no ha sufrido grandes alteraciones, una vez que solo la insulina de acción lenta (16.0%) aumentó su valor, comparativamente con el valor inicial.



Leyenda: Acarb. – acarbosa; Big. – biguanidas; Big.+Glit. – biguanidas+glitazonas; Big.+iDPP4 – biguanidas+inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Big.+Sulf. – biguanidas+sulfonilureas; Glit.– glitazonas; iDPP4 – inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4; Insul. – insulina; No-sulf. – no sulfonilureas; Sulf. – sulfonilureas.

Figura 69 – Caracterización de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes *mellitus*, al final del estudio, en el grupo control y por sexo.

Entre las mujeres, fue posible observar que la prescripción de metformina (10.5%), de sulfonilureas (31.6%) y de inhibidores de la DPP-4 (10.5%) disminuyó relativamente a los valores iniciales. La prescripción de acarbosa (15.8%) y de la asociación de metformina con sulfonilureas (5.3%) o con glitazonas (5.3%) fue igual a la inicial. No obstante, la prescripción de la asociación de metformina con inhibidores de la DPP-4 (63.2%) aumentó, así como, de no sulfonilureas (5.3%), los que inicialmente no estaban (Figura 69). La mayoría de las mujeres utilizaban dos medicamentos ADO (47.4%) para el tratamiento de la diabetes y un 42.1% utilizaba un medicamento antidiabético oral. Sin embargo, comparativamente a los valores iniciales, fue posible observar que ninguna mujer utilizaba tres o cuatro medicamentos ADO. Con relación a la utilización de insulina, no han ocurrido alteraciones en las mujeres con insulino-terapia exclusiva (10.5%), no obstante, el porcentaje de mujeres en tratamiento con ADO e insulina ha aumentado (26.4%), aunque los valores de prescripción de los varios tipo de insulina se mantuvieron iguales a los valores iniciales.

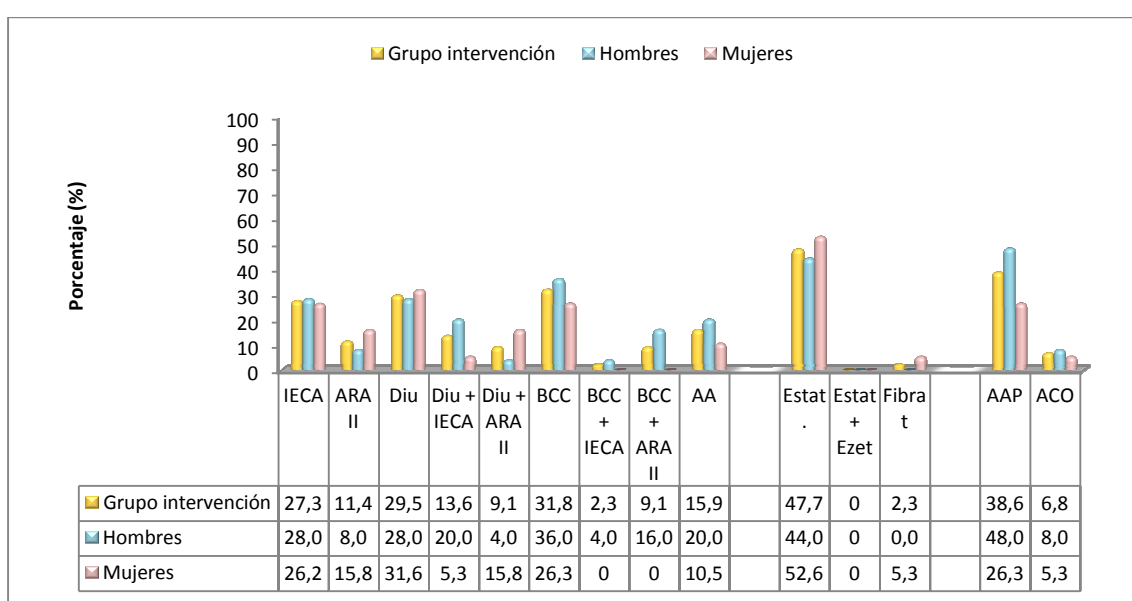
- **Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación sanguínea.**

En el grupo intervención, al final del estudio se ha verificado algunas alteraciones en el perfil farmacoterapéutico de los pacientes, relativamente a los medicamentos para el tratamiento de la HTA. Aunque los valores de prescripción de los IECA y de los bloqueadores de los canales de calcio (27.3% y 31.8%, respectivamente) se mantuvieron iguales a los valores iniciales, la prescripción de medicamentos diuréticos (29.5%) y de su asociación con un IECA (13.6%) aumentó, comparativamente a los valores iniciales. Todos los otros medicamentos han disminuido sus valores de prescripción (Figura 70). Al final del estudio, menos pacientes no tenían ninguno medicamento para el tratamiento de la HTA (15.9%), es decir que algunos pacientes han iniciado tratamiento anti-hipertensivo. La mayoría de los pacientes utilizaba solo un medicamento anti-hipertensivo en su terapéutica (40.9%). Aunque el número de pacientes con cuatro medicamentos anti-hipertensivos disminuyó (4.5%) en relación al valor inicial (9.1%), un 22.7% de los pacientes utilizaron tres medicamentos y un 15.9% dos medicamentos anti-hipertensivos.

Entre los hombres, el perfil farmacoterapéutico final se ha mantenido muy similar al perfil inicial. No obstante, la prescripción de ARA II (8.0%) o de su asociación con un diurético (4.0%) disminuyó, así como también la asociación de un bloqueador de los canales de calcio con un IECA (4.0%). Solo la prescripción de la asociación de un bloqueador de los canales de calcio con un ARA II aumentó su prescripción (16.0%) (Figura 70). Los restantes medicamentos han mantenido sus valores iniciales (Figura 66). Relativo al número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados, se ha verificado que ningún hombre inició terapéutica anti-hipertensiva y que la mayoría (40.0%), utilizaba un medicamento para el tratamiento de la HTA. Los pacientes que tenían tratamiento con cuatro medicamentos se han mantenido (8.0%), no obstante, aquellos que utilizaban tres medicamentos aumentaron (24.0%), mientras los que tenían dos medicamentos disminuyeron (16.0%).

Entre las mujeres, la prescripción de bloqueadores de los canales de calcio y de IECA como medicamentos anti-hipertensivos se mantuvo igual a los valores iniciales (26.3%), mientras la asociación de IECA con diuréticos (5.3%), la prescripción de ARA II

(15.8%) y de diuréticos aumentó (31.6%). La prescripción de la asociación de un diurético y un ARA II disminuyó (15.8%), así como la prescripción de los medicamentos antagonistas alfa-1 adrenérgicos (10.5%). Fue posible observar que habían mujeres que habían iniciado terapia anti-hipertensiva, y el porcentaje de mujeres que no tenían ninguno medicamento de este tipo había disminuido (21.1%) (Figura 70). No obstante, ninguna mujer, al final del estudio, tenía tratamiento con cuatro medicamentos, mientras al inicio, un 5.3% tenía la prescripción de este número de medicamentos. La mayoría utilizó solo un medicamento anti-hipertensivo (42.1%), aunque 15.8% y 21.1% utilizaron dos o tres medicamentos para tratar su hipertensión arterial.



Leyenda: AA – antagonista alfa-1 adrenérgico; AAP – antiagregantes plaquetarios; ACO – anticoagulantes orales; ARA II – antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BCC – bloqueadores de los canales de calcio; Diu – diuréticos; Estat. – estatinas; Ezet. – ezetimiba; Fibrat. – fibratos; IECA – inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Figura 70 – Caracterización de los medicamentos utilizados al final del estudio para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipemia y agregación plaquetaria/coagulación, en el grupo intervención y por sexo.

Relativo al perfil farmacoterapéutico de los medicamentos utilizados para el tratamiento de las dislipemias, se ha registrado una disminución en la prescripción, tanto de las estatinas (47.7%) como de los fibratos (2.3%), comparativamente con los valores iniciales (Figura 70). Al final del estudio, todos los pacientes que tenían tratamiento para las dislipemias solo utilizaron un medicamento anti-dislipidémico.

Entre los hombres, al final del estudio, ningún hombre tenía prescripción de fibratos, contrariamente al inicio del estudio (4.0%) y la prescripción de las estatinas había disminuido (44.0%) relativamente a los valores iniciales (48.0%) (Figura 70). Contrariamente al inicio del estudio, donde un 4.0% de los hombres utilizaban dos medicamentos para el tratamiento de la dislipemia, al final del estudio, todos los hombres solo utilizaban un medicamento.

Entre las mujeres, los valores de prescripción de los fibratos se mantuvieron iguales a los valores iniciales (5.3%), mientras la prescripción de las estatinas disminuyó (57.9%) respecto al valor inicial (57.9%) (Figura 70). Como inicialmente, todas las mujeres que estaban en tratamiento para la dislipemia, lo hacían solo con un medicamento.

Mientras la prescripción de medicamentos anticoagulantes se mantuvo igual a los valores iniciales (6.8%), entre los pacientes del grupo intervención, la prescripción de medicamentos antiagregantes disminuyó (38.6%) (Figura 70). Al contrario del inicio del estudio, donde un 6.8% de los pacientes utilizaban dos medicamentos, al final del estudio, todos los pacientes que hacían tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales, solo utilizaron un medicamento.

Evaluando el perfil entre los sexos, se ha observado que el perfil farmacoterapéutico de las mujeres no sufrió ninguna alteración. No obstante, entre los hombres, la prescripción de anticoagulantes orales se mantuvo, pero la prescripción de antiagregantes plaquetarios disminuyó (48.0%) (Figura 70). Tanto entre los hombres, como entre las mujeres, todos los pacientes que estaban en tratamiento, solo utilizaban un medicamento.

4.10. Complejidad de la farmacoterapia

La complejidad de la farmacoterapia puede ser definida por el número de medicamentos, el número de veces por día que el paciente recibe su tratamiento y las instrucciones adicionales que tiene sobre sus medicamentos⁽⁴⁶⁹⁾. La complejidad de la farmacoterapia fue evaluada tras un instrumento de medida, el *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI)⁽⁴⁷¹⁾, traducido y validado para la lengua portuguesa. Este instrumento mide la complejidad del tratamiento farmacológico de los pacientes, individualmente, mediante la suma de los puntos de las tres secciones en las cuales se divide el instrumento. Para el cálculo de la complejidad fue necesario tener en cuenta todos los medicamentos utilizados por los pacientes, sus formas farmacéuticas, su posología (frecuencia de la dosis) y las informaciones adicionales para cada medicamento, así como el número total de medicamentos administrados por los pacientes⁽⁶³⁵⁾. A través de la contabilización del número total de medicamentos fue también posible describir la cantidad de pacientes polimedicados, considerando para tal todos los pacientes que recibían cuatro o más medicamentos^(636, 637).

4.10.1. Resultados pre-intervención

- **Grupo control**

En el grupo control, la media inicial del número total de medicamentos fue de 5.84 ± 2.76 , con un mínimo de 3 y un máximo de 14 medicamentos. En realidad, el 27.9% de los pacientes del grupo utilizaban 5 medicamentos y un 14.0% utilizaban 4 o 6 medicamentos, mientras 18.6% utilizaban 3 medicamentos. Todos los otros pacientes (25.7%) presentaron un número total de medicamentos igual o superior a 7 medicamentos. Considerando el número total de medicamentos, se ha observado que un 81.4% de los pacientes del grupo control eran pacientes polimedicados. En relación a la complejidad de la terapéutica de los pacientes al inicio del estudio, la media fue de 14.45 ± 6.16 , donde el valor más frecuente (moda) fue de 10, correspondiente a 20.9%

de los pacientes del grupo control. El valor mínimo de complejidad obtenido fue de 7 y el máximo fue de 32.

Evaluando entre los sexos, se ha constatado que, entre los hombres, la media del número total de medicamentos fue de 5.60 ± 2.24 medicamentos, con un mínimo de 3 y un máximo de 10 medicamentos. Un 24.0% de los hombres tenía un número total de medicamentos de 6, un 16.0% ha presentado 4 o 5 medicamentos y un 20.0% era tratado con un número total de 3 medicamentos. Los restantes hombres (24.0%) presentaban valores de 7 o más medicamentos. Un 80.0% de los hombres del grupo control eran polimedicados, es decir que eran administrados 4 o más medicamentos. La media de la complejidad de la terapéutica obtenida fue de 13.82 ± 4.37 , con un valor mínimo de 7 y un valor máximo de 24. El valor más frecuente (moda) de complejidad fue de 11 (16.0%).

Entre las mujeres, la media del número total de medicamentos fue de 6.17 ± 3.40 medicamentos. Ninguna mujer era tratada con 6 medicamentos, pero un 44.4% tenía prescrito 5 medicamentos, a 16.7% se les administraba 3 medicamentos y a 11.1% se les administraba 4 medicamentos. Un 27.9% de las mujeres tenía prescrito 7 o más medicamentos en el total. Un 83.3% de las mujeres fueron consideradas polimedicadas, por presentaren 4 o más medicamentos en su terapéutica. En relación a la complejidad terapéutica, la media entre las mujeres fue de 15.33 ± 8.08 , con una moda de 10, correspondiente a 11.4% de las mujeres. El valor mínimo de la complejidad fue de 9 y el máximo de 32.

- **Grupo intervención**

Inicialmente, en el grupo intervención, la media del número total de medicamentos fue de 6.86 ± 3.31 medicamentos, con un valor mínimo de 3 medicamentos y un máximo de 17 medicamentos. En realidad, a 15.9% de los pacientes del grupo eran administrados 4 medicamentos, a 13.6% 3 medicamentos y a 11.4% eran administrados 5 o 6 medicamentos. No obstante, 13.6% de los pacientes presentaron un número total de medicamentos de 7 y un 34% presentaron 8 o más medicamentos. Al inicio, un 86.4% de los pacientes del grupo intervención fue considerado como

polimedicado. Relativo a la complejidad de la terapéutica, la media fue de 16.57 ± 8.39 , donde el valor más frecuente fue de 13 (11.4%), con un valor mínimo de 6 y un valor máximo de 46.

La evaluación entre los hombres, ha demostrado que la media del número de total de medicamentos fue de 7.32 ± 3.71 medicamento, con un mínimo de 3 y un máximo de 17 medicamentos administrados. Un 4.0% de los hombres eran tratados con 4 medicamentos y 8.0% con 5 medicamentos. No obstante, un 16.0% de los hombres presentaron un número total de medicamentos de 6 y un 12.0% un número total de 7 medicamentos. A un 40.0% de los hombres se les administraba 8 o más medicamentos en el total. Al inicio del estudio, un 80.0% de los hombres fue considerado polimedicado. En relación a la complejidad terapéutica, su valor medio fue de 16.68 ± 9.34 , con un valor mínimo de 6 y un valor máximo de 46, e una moda de 13 (12.0%).

Entre las mujeres, el número total de medicamentos medio fue de 6.26 ± 2.68 medicamentos, con un mínimo de 3 y un máximo de 13 medicamentos. En realidad, a 31.6% de las mujeres se les administraba 4 medicamentos. Solo 5.3% tenía 3 o 6 medicamentos y un 15.8% presentaron 5 o 7 medicamentos. Un 26.4% de las mujeres del grupo intervención ha presentado un número total de medicamentos de 8 o más medicamentos. Al inicio del tratamiento, un 94.7% de las mujeres fue considerada como polimedicada. El cálculo de la complejidad terapéutica ha revelado una media de 16.42 ± 7.21 , con un mínimo de 7 y un máximo de 32, y el valor de moda de 24 (15.8%).

Al inicio del estudio, la comparación de los valores del número total de medicamentos y de la complejidad terapéutica entre los grupos en estudio, no ha revelado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Es decir que, inicialmente, los grupos podrían ser considerados como similares, tanto en el número total de medicamentos como en la complejidad terapéutica.

4.10.2. Resultados pos-intervención

Al final del estudio, fue también calculada la complejidad terapéutica con el objetivo de evaluar posibles diferencias entre el inicio y el final del estudio, así como entre los grupos en estudio.

- **Grupo control**

En el grupo control, el número total medio de medicamentos obtenido al final del estudio fue de 5.56 ± 2.86 medicamentos, con un mínimo de 3 medicamentos y un máximo de 15 medicamentos. Comparativamente con el inicio del estudio, el número de total de medicamentos fue similar, con una disminución de aproximadamente 0.3 medicamentos. El número máximo de medicamento aumentó, comparativamente al número máximo inicial (14 medicamentos). No obstante, el porcentaje de pacientes considerados como polimedicados se ha mantenido igual (81.4%). A un 18.6% de los pacientes se les administraba 3 medicamentos y a un 23.3% administraba 4 medicamentos. Mientras el porcentaje de pacientes con 3 medicamentos no se vio alterado, el porcentaje de pacientes con 4 medicamentos ha sido relativamente mayor al final del estudio, comparativamente con el inicio (14.0%). Es decir que, al final del estudio, un 67.44% de los pacientes mantuvieron el mismo número de medicamentos administrados, un 25.58% disminuyeron el número de medicamentos, y un 6.98% aumentaron su número total de medicamentos. En cuanto al valor medio de la complejidad, al final, fue de 13.77 ± 6.23 , con un mínimo de 8, un máximo de 34, y el valor de la moda de 8 (18.6%). Aunque el valor de la complejidad terapéutica en el grupo control fue menor que el inicial (-0.68), los valores finales (mínimo y máximo) obtenidos han sido más elevados que los valores iniciales. Es decir que el valor de la complejidad terapéutica mínimo inicial era de 7, pero al final, el mínimo obtenido fue de 8. También el valor de la complejidad máximo ha aumentado, comparativamente al valor inicial (complejidad=34). En realidad, al final del estudio, la mayoría de los pacientes (52.4%) disminuyeron el valor de complejidad. Sin embargo, cerca de 34% mantuvo el valor y un 13.9% aumentó el valor de la complejidad de la farmacoterapia.

Entre los hombres del grupo control el número total de medicamentos medio fue de 5.36 ± 2.25 medicamentos, valor menor que el inicial (-0.24 medicamentos). El mínimo de medicamentos fue de 3 y el máximo de 10 medicamentos, igual que al inicio del estudio. En realidad, 32.0% de los hombres eran administrados con un total de 5 medicamentos, mientras 20.0% tenía 3 o 4 medicamentos. Un 4.0% y 8.0% de los hombres presentaban 6 o 7 medicamentos y 16.0%, 8 o más medicamentos en el total. No obstante, el porcentaje de hombres polimedicados se ha mantenido igual al final del estudio. Relativo a la complejidad terapéutica, el valor medio fue de 13.44 ± 4.42 , con un valor mínimo de 8 y un máximo de 24, y una moda de 14. Entre los hombres, la complejidad terapéutica final disminuyó (-0.4), comparativamente con el valor inicial, aunque el número mínimo de medicamentos y la moda hayan aumentado al final del estudio.

Entre las mujeres, la media obtenida para el número total de medicamentos fue de 5.83 ± 3.56 medicamentos, con un mínimo de 3 y un máximo de 15 medicamentos. La disminución del número medio de medicamentos fue de 0.34 medicamentos, aunque se verifique un aumento en el máximo de medicamentos. En realidad, a 27.8% de las mujeres se les administraba 4 o 5 medicamentos, mientras al 16.7% se les administraba 3 medicamentos. Solo 5.6% de las mujeres consumían 6 o 7 medicamentos y un 16.7%, 8 o más medicamentos. Como los hombres, también entre las mujeres el porcentaje de polimedicados se mantuvo igual. Relativo a la complejidad terapéutica, el valor medio fue de 14.25 ± 8.24 , con un mínimo de 8, un valor máximo de 34 y una moda de 8. Fueron las mujeres quien presentó una disminución mayor en el valor de la complejidad (-1.08) comparativamente al valor inicial. Sin embargo, el valor máximo de la complejidad terapéutica obtenido al final fue mayor que el inicial (complejidad=32).

En el grupo control, la comparación entre el inicio y el fin del estudio, en relación al número total de medicamentos y a la complejidad terapéutica ha revelado diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) (Tabla XXVII). Es decir que, las alteraciones tanto en el número total de medicamentos, como en la complejidad terapéutica se han revelado estadísticamente significativas.

• Grupo intervención

En el grupo intervención, al final del estudio, el número total de medicamentos medio fue de 5.98 ± 2.68 medicamentos, con un mínimo de 2 medicamentos y un máximo de 16 medicamentos. El valor medio disminuyó (-0.88 medicamentos) así como el valor mínimo y máximo de medicamentos. En realidad, un 25.0% de los pacientes presentó un número total de medicamentos de 6, un 6.8% 5 medicamentos y un 11.4%, un total de 7 medicamentos. No obstante, 13.6% de los pacientes tenía 4 medicamento y 18.2%, 3 medicamentos en el total. Solo un 2.3% presentó un número total de 2 medicamentos, mientras 22.8% de los pacientes era tratado con 8 o más medicamentos. Al final del estudio, 79.5% de los pacientes fue considerado como polimedicado, valor relativamente menor que el inicial (86.4%). En realidad, al final un 43.91% disminuyó el número total de medicamentos, un 45.45% mantuvo el número y solo un 11.34% aumentó el número total de medicamentos. En la complejidad terapéutica, el valor medio en el grupo intervención fue de 14.00 ± 6.93 , con una moda de 12, un valor mínimo de 5 y un máximo de 41. En comparación al inicio del estudio, todos los valores finales fueron menores que los iniciales. En realidad, solo un 22.73% de los pacientes aumento el valor de la complejidad, y un 61.36% disminuyó el valor comparativamente al valor inicial.

Entre los hombres, el número total de medicamentos medio fue de 6.16 ± 2.95 medicamentos, con un mínimo de 3 medicamentos y un máximo de 16 medicamentos. El número total de medicamentos fue menor (-1.16 medicamentos) que el valor inicial así como el número máximo de medicamento. Un 28.0% de los hombres presentó un número total de medicamentos de 6, mientras un 12.0% presentó 7 medicamentos y 24.0% de ellos han presentado un número total de medicamentos de 8 o más medicamentos. No obstante, un 24.0% de los hombres consumía al final del estudio, solo 3 medicamentos, un 8.0% 4 medicamentos y 4.0% de los hombres tenía 5 medicamentos. Los pacientes con 8 o más medicamento (24.0%) disminuyeron con respecto al inicio del estudio (40.0%), así como los pacientes considerados polimedicados, que al final del estudio fueron 76.0% de los hombres, cuando al inicio el valor fue de 80.0%. En relación a la complejidad terapéutica, el valor medio fue de 13.76 ± 7.52 , con una moda de 12, un mínimo de 6 y un máximo de 41. Tanto el valor

más frecuente como el valor máximo finales disminuyeron comparativamente a los valores iniciales.

Entre las mujeres, al final del estudio, la media del número total de medicamentos fue 5.74 ± 2.33 medicamentos. Los valores mínimo (2 medicamentos) y máximo (10 medicamentos) disminuyeron comparativamente al inicio del estudio, así como el número medio de medicamentos (-0.52 medicamentos). En realidad, 21.1% de las mujeres presentaron un número total de medicamentos de 4 o 6, mientras 10.5% tenía un número total de 3, 5 o 7 medicamentos. Un 5.3% de las mujeres eran tratadas solo dos medicamentos, mientras 21.1% administraba 8 o más medicamentos. Al final del estudio, un 84.2% de las mujeres fue considerada como polimedicada, valor menor que el valor inicial (94.7%). Relativo a la complejidad terapéutica la media fue de 14.32 ± 6.26 , con una moda de 12, un mínimo de 5 y un máximo de 26.5. Todos estos valores finales fueron menores que los valores iniciales. La complejidad media disminuyó 2.11 puntos comparativamente al valor medio inicial.

Tabla XXVII – Caracterización del número de medicamentos y de la complejidad terapéutica inicial, con respectiva diferencia entre los grupos.

	Grupo control				Grupo intervención			
	Inicio	Fin	<i>p value*</i>	d	Inicio	Fin	<i>p value*</i>	d
	(media±desviación estándar)				(media±desviación estándar)			
Número total de medicamentos	5.84±2.76	5.56±2.86	0.029	0.333	6.86±3.32	5.98±2.68	0.001	0,504
Complejidad terapéutica	14.45±6.16	13.76±6.23	0.025	0,342	16.57±8.39	14.00±6.93	0.000	0,528

*Wilcoxon test

Leyenda: Efecto pequeño Efecto medio Efecto grande

En el grupo intervención, la comparación entre el inicio y el fin del estudio, en relación al número total de medicamentos y a la complejidad terapéutica también ha revelado diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) (Tabla XXVII). Es decir que, también

en el grupo intervención, al final del estudio, se observó una disminución significativa en el número total de medicamentos y en la complejidad.

Al final del estudio, el valor del número total de medicamentos ha revelado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los grupos, aunque el valor de la complejidad terapéutica, no reveló diferencias ($p > 0.05$), es decir que, con relación a la complejidad de la farmacoterapia, los grupos eran muy similares al final del estudio, pero el número de medicamentos presentaba diferencias relevantes entre los grupos.

No obstante, la evaluación de la magnitud del efecto, o sea, la extensión o “fuerza” de la disminución de los parámetros en ambos los grupos, ha revelado que la disminución tanto del número total de medicamentos como de la complejidad terapéutica, en el grupo intervención, ha sido más significativa, con un efecto medio ($0.50 \leq |d| < 0.80$) en los parámetros, mientras en el grupo control el efecto fue un efecto pequeño ($0.20 \leq |d| < 0.50$) (Tabla XXVII). Se puede, por lo tanto afirmar que la disminución ha sido mayor en el grupo intervención, que en el grupo control, y por lo tanto ha presentado un efecto más relevante.

4.11. Adherencia a la farmacoterapia

Se ha evaluado la adherencia a la farmacoterapia a través de una medida, validada para la lengua portuguesa, la Medida de Adherencia a los Tratamientos (*Medida de Adesão aos Tratamentos – MAT*)⁽⁵⁹³⁾. Esta medida mide los niveles de adherencia al tratamiento farmacológico, respondiendo a siete preguntas en un escala de *Linkert*, con un valor mínimo de uno (1), que corresponde a “siempre” y un valor máximo de seis (6), que corresponde a “nunca”. El nivel de adherencia medio del paciente fue obtenido por el cociente entre la suma de los valores de cada elemento y el número total de elementos, pudiendo asumir valores entre uno (1) y seis (6). Los valores del nivel fueron después clasificados como: 1 – No adhiere totalmente; 2 – no adhiere; 3 – adhiere mínimamente; 4 – adhiere parcialmente; 5 – adhiere bastante; 6 – adhiere completamente⁽⁶²⁴⁾.

Con el objetivo de obtener resultados más fiables, la adherencia de los pacientes a su farmacoterapia fue confirmada a través de la comunicación de la auto-adherencia por el propio paciente (*Test de Haynes-Sackett*). El porcentaje de cumplimiento fue calculado por comparación entre el número de comprimidos/dosis administradas y el número de comprimidos/dosis prescrita por el médico. Los pacientes fueron clasificados como adherentes siempre que el porcentaje de cumplimiento fue entre 80-110%⁽⁶²⁵⁾.

4.11.1. Resultados pre-intervención

- **Grupo control**

En el grupo control, la media del nivel medio de adherencia a la farmacoterapia, según la MAT fue de 5.14 ± 0.77 (85.66%), con un valor mínimo de 4.71 (78.5%) y un valor máximo de 6.00 (100.0%) (Tabla XXVIII). Es decir que los pacientes se pueden clasificar como adherentes, aunque 27.9% de los pacientes se adhería bastante y 72.1% se adhería completamente.

Considerando las distintas preguntas de la medida de adherencia a los tratamientos, fue posible percibir que gran parte de los pacientes (39.5%) raramente se olvidaba de tomar sus medicamentos y 37.2% nunca se olvidaba de tomarlos, aunque 23.3% de los pacientes, a veces se olvidaba de tomarlos. Raramente los pacientes del grupo control eran descuidados con la hora de tomar sus medicamentos (51.2%). No obstante, 25.6% de los pacientes refirió que a veces eran descuidados, aunque 23.3% refirió que nunca se descuidaba a la hora de tomar sus medicamentos. La mayoría de los pacientes (79.1%) contestó que nunca suspendió sus medicamentos por haberse sentido mejor, aunque, 4.7% refirió que lo hacía con frecuencia o raramente y un 11.6% refirió suspender sus medicamentos raramente. Igualmente, la mayoría de los pacientes (95.3%) declaró nunca haber interrumpido su tratamiento por haberse sentido peor y solo un 2.3% declaró hacerlo a veces o raramente. En cuanto a tomar más comprimidos por iniciativa propia, después de sentirse peor, 95.3% de los pacientes declaró no hacerlo nunca y un 4.7% lo había hecho solo raramente. Un 93.0% de los pacientes refirió no haber interrumpido nunca su tratamiento por haber acabado sus medicamentos y solo un 7.0% declaró que raramente interrumpió su tratamiento por este motivo. También el 93.0% de los pacientes expuso no haber abandonado nunca su tratamiento por algún motivo que no fuera la indicación del médico, pero el 7.0% refirió que a veces dejaban de tomar sus medicamentos por otros motivos que no fuera la indicación del médico.

Analizando la adherencia entre los sexos fue posible percibir que, entre los hombres, la media del nivel medio de adherencia a la farmacoterapia fue de 5.65 ± 0.31 (94.19%), con un valor mínimo de 4.86 (81.0%) y un valor máximo de 6.00 (100.0%). También los hombres se pudieron clasificar como adherentes, con un 76.0% de los hombres completamente adherentes, y solo un 24.0% con bastante adherencia a sus tratamientos farmacológicos. Gran parte de los hombres (44.0%) expusieron no olvidarse nunca de tomar sus medicamentos, pero el 40.0% refirió que rara vez se olvidaba y un 16.0% se olvidaba a veces. Un 52.0% de los hombres raramente era descuidado con las horas de las tomas de los medicamentos y un 24.0% refirió que a veces era descuidado. No obstante, 24.0% declaró no ser descuidado nunca con las horas de tomar sus medicamentos. La mayoría de los hombres dijo nunca haber

dejado de tomar sus medicamentos por haberse sentido mejor (80.0%) ni peor (96.0%). El mismo porcentaje (96.0%) refirió igualmente no haber tomado nunca más comprimidos, por iniciativa propia, por haberse sentido peor. Un 92.0% de los hombres expuso que nunca había dejado acabar sus medicamentos, y por lo tanto, nunca los había dejado de tomar por este motivo. Así como, un 92.0% declaró no haber dejado nunca de tomar sus medicamentos, por iniciativa propia y por otro motivo que no fuera la indicación médica.

Tabla XXVIII – Caracterización de la medida de adherencia a los tratamientos inicial.

	Grupo control (media±desviación estándar)	Grupo intervención (media±desviación estándar)	p value*
Olvidó de tomar los medicamento	5.14±0.77 (85.66%)	5.16±0.81 (85.98%)	0.841
Descuidado con la hora de tomar los medicamentos	4.98±0.71 (82.95%)	4.95±0.71 (82.58%)	0.882
Suspendió los medicamentos por sentirse mejor	5.58±0.88 (93.02%)	5.50±0.95 (91.67%)	0.777
Suspendió los medicamentos por sentirse peor	5.93±0.34 (98.84%)	5.93±0.33 (98.86%)	0.981
Tomó más comprimidos por su iniciativa por sentirse peor	5.95±0.21 (97.67%)	5.98±0.15 (99.62%)	0.546
Interrumpió por haber acabado los medicamento	5.93±0.26 (98.84%)	5.95±0.21 (99.24%)	0.628
Abandonó el tratamiento que no la indicación médica	5.86±0.52 (97.67%)	5.73±0.79 (95.45%)	0.451
Media de la adherencia a los tratamientos	5.62±0.31 (93.74%)	5.60±0.32 (93.34%)	0.685

*Mann-Whitney test

Leyenda: 1-no adhiere totalmente; 2-no adhiere; 3-adhiere mínimamente; 4-adhiere parcialmente; 5-adhiere bastante; 6-adhiere totalmente

Entre las mujeres, la media del nivel medio de adherencia fue de 5.58±0.31 (93.12%), con un mínimo de 4.71 (78.5%) y un máximo de 6.00 (100.0%). En realidad, 33.3% de las mujeres se adherían bastante a su tratamiento farmacológico y un 66.7% se adherían completamente. Gran parte de las mujeres (38.9%) raramente se olvidaba de tomar sus medicamentos, pero un 33.3% se olvidaba a veces, y solo un 27.8% refirió que nunca se olvidaba de tomar sus medicamentos. Relativo a la hora de administrar sus medicamentos, 50.0% de las mujeres declaró que raramente eran descuidadas con la hora de tomar sus medicamentos y un 22.2% dijo que nunca se descuidaba con la hora, pero un 27.8% expuso que a veces eran descuidadas con la hora de tomar sus medicamentos. Un 5.6% de las mujeres refirió que, con frecuencia, no dejaban los

medicamentos, por iniciativa propia, cuando se sentían mejor y un 11.1 % dijo que a veces si lo hacían. Un 5.6% comentó que raramente dejaba de tomar sus medicamentos y un 77.0% declaró no haber dejado nunca de tomar sus medicamento cuando se sentían mejor. Un 5.6% de las mujeres comentó que a veces dejaba de tomar sus medicamentos cuando se sentía peor, pero la mayoría (94.4%) nunca lo había hecho. También el mismo porcentaje de mujeres comentó que nunca había tomado uno o más comprimidos, por propia iniciativa, después de haberse sentido peor y solo un 5.6% lo hizo raramente. La mayoría de las mujeres (94.4%) nunca interrumpió el tratamiento farmacológico por haber dejado acabar sus medicamentos o por otros motivo que no fuera la indicación médica.

Relativo a la comunicación del propio paciente sobre su adherencia (*Test de Haynes-Sackett*), fue posible percibir que los pacientes del grupo control presentaron porcentajes de adherencia a los tratamientos muy elevadas ($98.93 \pm 1.63\%$). En realidad, el porcentaje mínimo obtenido fue de 93.88%, y el máximo fue de 100.0%, es decir que ningún paciente del grupo control fue considerado como no adherente ($<80.0\%$). Entre los hombres el valor promedio de la adherencia fue de $98.93 \pm 1.89\%$, con un valor mínimo de adherencia de 93.88% y un máximo de 100.0%. Mientras entre las mujeres, el porcentaje promedio fue de $98.94 \pm 1.21\%$, con un mínimo de 96.43% y un máximo de 100.0%.

Analizando los resultados de las dos medidas de adherencia a los tratamientos, fue posible observar que los pacientes del grupo control eran, en su mayoría, completamente adherentes a los tratamientos, y que aquellos que no se adherían totalmente, presentaban solo pequeños fallos, no pudiéndose nunca ser considerados como no adherentes.

• Grupo intervención

Al inicio, en el grupo intervención, la media del nivel medio de adherencia a la farmacoterapia, según la MAT, fue de 5.60 ± 0.32 (93.34%), con un nivel mínimo de 4.71 (78.5%) y un nivel máximo de 6.00 (100.0%) (Tabla XXVIII). Se puede por lo tanto

clasificar los pacientes del grupo como adherentes, donde un 34.1% de los pacientes se adhería bastante y un 65.9% se adhería completamente a los tratamientos.

Considerando individualmente cada pregunta de la medida de adherencia, fue posible observar que solo el 2.3% de los pacientes del grupo se olvidaba con frecuencia de tomar sus medicamentos y un 18.2% se olvidaba a veces. No obstante, gran parte (40.9%) se olvidaba raramente y un 38.6% refirió que nunca se olvidaba de tomar sus medicamentos. Con relación a la hora de la toma de sus medicamentos, el 50.0% de los pacientes comentó que raramente eran descuidados con la hora, pero el 27.3% de los pacientes refirió que a veces eran descuidados. Solo un 22.7% declaró que nunca eran descuidados con la hora de tomar sus medicamentos. La mayoría de los pacientes (77.3%) refirió que nunca había dejado de tomar los medicamentos, por propia iniciativa, cuando se sentían mejor, pero el 18.2% refirió que lo hacía a veces o con frecuencia (4.5%). En relación a dejar de tomar sus medicamentos, por propia iniciativa, después de haberse sentido peor, la mayoría de los pacientes (95.5%) declaró que nunca lo hacía y solo un 2.3% dijo hacerlo a veces o raramente. Igualmente la mayoría de los pacientes del grupo intervención (97.7%) declaró que nunca tomaba uno o más comprimidos, por propia iniciativa, después de haberse sentido peor y solo un 2.3% dijo que lo hacía raramente. La generalidad de los pacientes (95.5%) nunca interrumpió su terapéutica por haber dejado terminar sus medicamentos y solo un 4.5% raramente interrumpió su terapéutica por este motivo. Un 88.6% de los pacientes declaró que nunca había dejado de tomar sus medicamentos por otro motivo que no fuera la indicación del médico, pero el 4.5% refirió que lo hacía con frecuencia y un 6.8% que a veces dejaba de tomar sus medicamentos sin indicación del médico.

Entre los hombres, el nivel promedio de adherencia a los tratamientos fue de 5.55 ± 0.34 (92.48%), con un valor mínimo de 4.71 (78.5%) y un máximo de 6.00 (100.0%). Evaluando la distribución del nivel promedio se ha verificado que un 40.0% de los hombres se adherían bastante y un 60.0% se adherían completamente a su tratamiento farmacológico. No obstante, solo el 28.0% de los hombres explicó que nunca se olvidaba de tomar sus medicamentos, mientras el 40.0% lo hacía raramente, el 28.0% se olvidaba a veces y el 4.0% lo hacía con frecuencia. Respecto a la hora de la

toma de los medicamentos, gran parte de los hombres (48.0%) raramente era descuidados, pero 32.0% de ellos declaró que a veces era descuidado y solo un 20.0% comentó que nunca había sido descuidado con la hora de tomar sus medicamentos. La mayoría de los hombres comentó que nunca había dejado de tomar sus medicamentos cuando se sentía mejor (76.0%) y un 96.0% nunca lo hacía cuando se sentía peor. No obstante, un 20.0% refirió que a veces no tomaba sus medicamentos cuando se sentía mejor. Al contrario, solo un 4.0% de los hombres lo hacía cuando se sentía peor. Un 96.0% nunca había tomado uno o más comprimidos, por propia iniciativa, después de haberse sentido peor y nunca había interrumpido su tratamiento por dejar acabar sus medicamentos. Un 88.0% de los hombres indicó que nunca había dejado de tomar sus medicamentos por otro motivo que no fuera la indicación del médico, pero un 4.0% y 8.0% comentó hacerlo con frecuencia o a veces, respectivamente.

Entre las mujeres del grupo intervención, el nivel promedio de adherencia fue de 5.67 ± 0.27 (94.49%), con un nivel mínimo de 5.14 (85.67%) y un nivel máximo de 6.00 (100.0%). La mayoría (73.6%) ha sido clasificada como completamente adherente y un 26.3% como bastante adherente. Gran parte de las mujeres (52.6%) indicó que nunca se olvidaba de tomar sus medicamentos y un 42.1% que raramente lo hacía. No obstante, un 21.1% refirió que a veces era descuidada con la hora de tomar sus medicamentos y un 52.6% declaró que raramente era descuidada. Solo 26.3% de las mujeres dijo que nunca era descuidada con la hora de tomar sus medicamentos. La mayoría (78.9%) comentó que nunca había dejado de tomar sus medicamentos por haberse sentido mejor y un 94.7% por haberse sentido peor. Un 15.6% de las mujeres declaró que a veces no tomaba sus medicamentos cuando se sentía mejor. La totalidad de las mujeres refirió que nunca había tomado uno o más comprimidos, por propia iniciativa, después de sentirse mejor. Un 94.7% nunca interrumpió su tratamiento por haber dejado acabar sus medicamentos, y un 89.5% refirió que nunca había dejado de tomar sus medicamentos por otro motivo de no fuera la indicación del médico. Solo un 5.3% de las mujeres refirió que con frecuencia o a veces no tomaba sus medicamentos por otro motivo distinto a la indicación del médico.

Analizando la adherencia a los tratamientos por comunicación de la adherencia por el paciente (*Test de Haynes-Sackett*), se ha verificado que el porcentaje promedio de la

adherencia en los pacientes del grupo intervención fue de $98.77 \pm 2.96\%$, con un mínimo de 83.33% y un máximo de 100.0%. Es decir que todos los pacientes fueron considerados como adherentes a los tratamientos ($>80.0\%$). Entre los hombres el porcentaje promedio fue de $98.24 \pm 3.74\%$, con un porcentaje de adherencia mínimo de 88.33% y un máximo de 100.0%. Entre las mujeres el valor promedio fue un poco más elevado ($99.49 \pm 1.15\%$), con un mínimo de 95.71% y un máximo de 100.0%.

Considerando la globalidad de los datos se puede observar que la mayoría los pacientes del grupo intervención eran considerados completamente adherentes a los tratamientos farmacológicos y que los que no se adherían completamente, su porcentaje era por encima del valor mínimo (80.0%), y por lo tanto presentaban pocas dificultades con sus tratamientos.

Al inicio, evaluando los dos grupos en estudio, no se han verificado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, tanto en el valor promedio de la adherencia como en los ítems de la medida de adherencia utilizada (Tabla XXVIII), bien como en *Test de Haynes-Sackett* ($p > 0.05$). Es decir que, inicialmente, relativamente a la adherencia los grupos en estudio fueron considerados iguales.

4.11.2. Resultados pos-intervención

Al final del estudio se ha evaluado la adherencia a la farmacoterapia por la misma metodología que inicialmente (MAT y *Test de Haynes-Sackett*) para permitir la comparación entre el inicio y el final del estudio.

- **Grupo control**

Al final del estudio, entre los pacientes del grupo control, el nivel promedio de la adherencia a los tratamientos, según la MAT fue de 5.73 ± 0.26 (95.57%), con un valor mínimo de 4.86 (81.0%) y un máximo de 6.00 (100.0%) (Tabla XXIX). La mayoría de los pacientes del grupo control fueron considerados como completamente adherentes

(83.1%), mientras un 16.3% fue considerado como bastante adherente. Comparativamente con los porcentajes iniciales, ha ocurrido un aumento de pacientes clasificados como completamente adherentes. En realidad, ha ocurrido una diferencia estadísticamente significativa entre el inicio y el final del estudio, en el nivel promedio de la adherencia a los tratamientos ($p < 0.05$). Evaluando la magnitud del efecto, fue posible observar que en la adherencia el efecto fue medio ($|d| = 0.584$) (Tabla XXX). Relativo a las cuestiones derivadas de la medida de adherencia, fue posible observar que gran parte de los pacientes del grupo control, al final del estudio, han referido nunca se olvidaban de tomar sus medicamentos (44.2%). No obstante, el mismo porcentaje refirió que raramente se olvidaba de tomar sus medicamentos, mientras 11.6% refirió que se olvidaba a veces. La comparación entre los valores iniciales y finales ha revelado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), no obstante la magnitud del efecto se ha revelado pequeña ($|d| = 0.386$). En relación a la hora de tomar sus medicamentos, un 51.2% declaró que raramente eran descuidados con la hora de tomar sus medicamentos y un 41.9% refirió que nunca era descuidado con la hora. En comparación a los valores iniciales fue posible observar una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con una magnitud del efecto de una media ($|d| = 0.542$). La mayoría de los pacientes (81.4%) refirió que nunca dejaba de tomar sus medicamentos, por propia iniciativa, cuando se sentía mejor, y un 97.7% nunca lo hacía cuando se sentía peor. Un 95.3% de los paciente refirió que nunca tomaba uno o más comprimidos, por propia iniciativa, después de sentirse peor. La mayoría de los pacientes (95.3%) nunca habían interrumpido su tratamiento por haber dejado acabar sus medicamentos y un 93.0% refirió que nunca había dejado de tomar sus medicamentos por otro motivo que distinto a la indicación médica. Evaluando los valores al inicio y al final del estudio, ninguna de estas variables ha presentado diferencias estadísticamente significativas. Es decir que, aunque hayan existido diferencias estadísticamente significativas en el nivel promedio de la adherencia a los tratamientos en el grupo control, los factores que han contribuido para esta diferencia fueron el olvido y las horas de tomar los medicamentos, que demostraron diferencias estadísticamente significativas; todos los otros factores evaluados en la medida de adherencia no han demostrado diferencias y por lo tanto su contribución fue muy pequeña o nula (Tabla XXX).

Entre los hombres, el nivel promedio de adherencia fue de 5.77 ± 0.24 (96.29%), con un nivel mínimo de 5.00 (83.33%) y un máximo de 6.00 (100.0%). El porcentaje de hombres completamente adherentes (88.0%) ha sido mayor que el valor inicial (76.0%). Un 52.0% de los hombres declararon que nunca se olvidaban de tomar sus medicamentos, sin embargo, un 44.0% refirió que se olvidaba raramente. De manera similar, gran parte de los hombres (52.0%) refirió ser descuidado con las horas de tomar sus medicamentos, mientras un 48.0% refirió nunca haberlo sido. Un 84.0% de los hombres refirió que nunca dejaba de tomar sus medicamentos, por propia iniciativa, cuando se sentía mejor y la totalidad refirió que nunca lo hacía cuando se sentía peor. Un 96.0% declaró que nunca tomaba uno o más comprimidos cuando se sentía peor y un 92.0% nunca interrumpió su tratamiento por haber dejado acabar sus medicamentos. El mismo porcentaje refirió no haber dejado de tomar sus medicamentos nunca por otro motivo distinto a la indicación médica.

Tabla XXIX – Caracterización de la medida de adherencia a los tratamientos final.

	Grupo control (media±desviación estándar)	Grupo intervención (media±desviación estándar)	p value*
Olvidó de tomar los medicamento	5.33±0.68 (88.76%)	5.91±0.29 (98.48%)	0.000
Descuidado con la hora de tomar los medicamentos	5.35±0.61 (89.15%)	5.61±0.49 (93.56%)	0.042
Suspendió los medicamentos por sentirse mejor	5.74±0.58 (95.74%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.003
Suspendió los medicamentos por sentirse peor	5.95±0.31 (99.22%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.312
Tomó más comprimidos por su iniciativa por sentirse peor	5.95±0.21 (99.22%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.150
Interrumpió por haber acabado los medicamento	5.95±0.21 (99.22%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.150
Abandonó el tratamiento que no la indicación médica	5.86±0.52 (97.67%)	5.91±0.36 (98.48%)	0.931
Media de la adherencia a los tratamientos	5.73±0.26 (95.57%)	5.92±0.09 (98.65%)	0.000

*Mann-Whitney test

Leyenda: 1-no adhiere totalmente; 2-no adhiere; 3-adhiere minimamente; 4-adhiere parcialmente; 5-adhiere bastante; 6-adhiere totalmente.

Entre las mujeres, el nivel promedio final de la adherencia fue de 5.67 ± 0.28 (94.58%), con un nivel mínimo de 4.86 (81.0%) y un nivel máximo de 6.00 (100.0%). Los valores promedios finales han sido relativamente mayores que los valores iniciales y, en realidad, 77.8% de las mujeres fueron clasificadas como completamente adherentes y

un 22.2% como bastante adherentes, cuando inicialmente, un 33.3% de las mujeres habían sido clasificadas como bastante adherentes y 66.7% como completamente adherentes. Sin embargo, gran parte de las mujeres (44.4%) refirió que se olvidaba raramente de tomar sus medicamentos, y un 22.2% refirió que a veces se olvidaba de tomarlos. Un 33.3% nunca se olvidaba de tomarlos ni era descuidado con las horas de tomar sus medicamentos. No obstante, un 50.0% de las mujeres declaró que raramente era descuidada con las horas de tomar sus medicamentos y un 16.7% lo era a veces. Relativo a dejar de tomar sus medicamentos por haberse sentido mejor, gran parte de las mujeres refirió que nunca lo había hecho (77.8%) cuando se sentían peor, la mayoría (94.4%) nunca había dejado de tomar sus medicamentos. Un 94.4% declaró que nunca había tomado uno o más comprimidos, por propia iniciativa, cuando se sentía peor y la totalidad de las mujeres refirió no haber interrumpido nunca su tratamiento por haber dejado terminar sus medicamentos. Un 5.6% de las mujeres refirió que a veces no dejaban sus medicamentos por otro motivo que no fuera la indicación médica, aunque el 94.4% nunca lo había hecho.

Relativo a la adherencia comunicada por el propio paciente (*Test de Haynes-Sackett*), al final del estudio el valor promedio de los pacientes del grupo control fue de $99.06 \pm 1.57\%$, con un mínimo de 92.86% y un máximo de 100.0%. Comparativamente al valor promedio inicial, fue posible observar que el valor final fue más elevado, sin embargo, esta diferencia no se reveló estadísticamente significativa. Es decir que, a través del *Test de Haynes-Sackett*, el aumento de la adherencia de los pacientes no ha sido significativo en el grupo control. Por el contrario, como hemos comentado, a través de la medida de adherencia a los tratamientos, han ocurrido diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final del estudio.

Entre los hombres el valor promedio final fue de $99.28 \pm 1.22\%$, con un valor mínimo de 95.92% y un máximo de 100.0%. Entre las mujeres el valor fue de $98.76 \pm 1.96\%$, con un mínimo de 92.86 y un máximo de 100.0%. Aunque entre los hombres el valor final haya sido más elevado, entre las mujeres el valor promedio de la adherencia ha sido menor que el valor inicial.

• Grupo intervención

Al final del estudio, la media de nivel de la adherencia a los tratamientos según la MAT, en el grupo intervención, fue de 5.92 ± 0.09 (98.65%), con un nivel mínimo de 5.71 (95.17%) y un máximo de 6.00 (100.0%) (Tabla XXIX). Comparativamente con el nivel inicial (5.60 ± 0.32), se ha verificado un aumento en el nivel promedio final, que en realidad ha revelado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), con una magnitud del efecto grande ($|d| = 0.805$) (Tabla XXX). Es decir que el aumento verificado al final del estudio fue realmente significativo. Al final del estudio, la totalidad de los pacientes han presentado valores de nivel promedio de adherencia de completamente adherentes. En realidad, 90.6% de los pacientes refirió que nunca se olvidaba de tomar sus medicamentos, aunque 9.1% hubo referido que raramente se olvida de tomarlos. No obstante, se ha verificado un aumento de pacientes que nunca se olvidaban de tomar sus medicamentos, en relación al inicio del estudio (38.6%). En comparación con los resultados iniciales, el olvido ha presentado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), con una magnitud del efecto medio ($|d| = 0.688$). Gran parte de los pacientes (61.4%) refirió no ser descuidado nunca con las horas de tomar sus medicamentos, sin embargo, un 38.6% refirió que raramente era descuidado con la hora. Comparativamente al inicio del estudio, se ha verificado un aumento en el porcentaje de pacientes que nunca era descuidado con la hora de tomar sus medicamentos, que inicialmente fue de 22.7%. En realidad, este aumento se ha revelado también estadísticamente significativo ($p < 0.05$), con una magnitud del efecto media ($|d| = 0.688$). Todos los pacientes han referido que nunca habían dejado de tomar sus medicamentos por haberse sentido mejor, y comparativamente con los valores iniciales, donde un 77.3% había referido que nunca dejaba de tomar sus medicamentos cuando se sentía mejor, se ha registrado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), no obstante con una magnitud del efecto pequeña ($|d| = 0.448$). De forma similar todos los pacientes han referido no haber dejado de tomar nunca sus medicamentos por haberse sentido peor, ni nunca haber tomado uno o más medicamentos, por iniciativa propia, después de sentirse peor. Ningún paciente refirió haber interrumpido su tratamiento por haber dejado terminar sus medicamentos y un 93.2% refirió que nunca había dejado de tomar sus

medicamentos por otros motivos distintos a la indicación del médico. Aunque los resultados finales hayan presentado aumentos en los porcentajes de pacientes que nunca han interrumpido sus tratamientos, en relación a los valores iniciales, estos factores no han revelado diferencias estadísticamente significativas (Tabla XXX).

Entre los hombres del grupo intervención, al final del estudio, la media de la adherencia a los tratamientos fue 5.91 ± 0.09 (98.48%), con un mínimo de 5.71 (95.17%) y un máximo de 6.00 (100.0%). En verdad, todos los hombres del grupo intervención se clasificaban como completamente adherentes. La mayoría de los hombres (96.0%) refirió que nunca se olvidaban de tomar sus medicamentos. Relativo a la hora de tomar los medicamentos, gran parte de los hombres (52.0%) refirió que raramente eran descuidados y un 48.0% que nunca eran descuidados con la hora de tomar sus medicamentos. Ningún hombre refirió tomar más medicamentos, por iniciativa propia, después de sentirse mejor o peor de su enfermedad, y ninguno refirió tomar uno o más comprimidos para su patología, después de sentirse peor o de haber interrumpido su terapéutica por haber terminado sus medicamentos. Un 92.0% refirió que nunca había dejado de tomar los medicamentos por otro motivo que no fuera la indicación médica, y un 8.0% refirió que raramente lo hacía.

Entre las mujeres del grupo, al final, la media del nivel de adherencia fue de 5.93 ± 0.1 (98.87%), con un mínimo de 5.71 (95.17%) y un máximo de 6.00 (100.0%). Del mismo modo que los hombres, todas las mujeres se han clasificado como completamente adherentes. Un 84.2% de las mujeres refirió que nunca se olvidaba de tomar sus medicamentos y un 15.8% que raramente lo hacía. Gran parte de las mujeres (78.6%) también refirió que nunca era descuidada con la hora de tomar sus medicamentos, pero un 21.1% refirió que raramente se descuidaba con la hora de tomar sus medicamentos. La totalidad refirió no haber dejado nunca de tomar sus medicamentos, por su iniciativa, después de sentirse mejor o peor, y ninguna mujer tomó uno o más comprimidos después de sentirse peor. De forma similar ninguna mujer refirió haber interrumpido su tratamiento, por su iniciativa, por haber dejado acabar los medicamentos. La mayoría (94.7%) refirió que nunca había dejado de tomar los medicamentos por otros motivos distintos a la indicación médica, pero un 5.3% refirió que a veces lo hacía.

Relativamente al *Test de Haynes-Sackett*, el valor promedio final de adherencia de los pacientes del grupo intervención fue de $99.70 \pm 0.61\%$, con un valor mínimo de 97.14% y un valor máximo de 100.0%. Comparativamente al inicio del estudio, se ha verificado un aumento en el valor del porcentaje de adherencia, que se ha revelado estadísticamente significativo ($p < 0.05$), aunque con una magnitud del efecto pequeña ($|d| = 0.47$). Entre los hombres, el valor promedio final de adherencia fue de $99.79 \pm 0.56\%$, con un valor mínimo de 97.62 y un máximo de 100. Entre las mujeres el valor fue de $99.80 \pm 0.68\%$, con un mínimo de 97.17 y un máximo de 100.

Entre los grupos en estudio, al final se han revelado diferencias estadísticamente significativas en el nivel promedio de la adherencia, así como en los valores del olvido, del descuido con las horas y de no tomar medicamentos cuando se sentían mejor ($p < 0.05$) en la Medida de Adherencia a los Tratamientos (Tabla XXIX). Es decir que al final del estudio, en las variables referidas se han registrado diferencias entre los grupos. En realidad, en ambos grupos, para todas las variables se han registrado diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final, excepto en el grupo control para la variable que dejar de tomar los medicamentos cuando se siente mejor. No obstante, cuando fue evaluada la magnitud del efecto, se observa que la magnitud de la mejoría de la adherencia fue mayor para todas las variables, en el grupo intervención. La evaluación de los resultados del *Test de Haynes-Sackett* al final del estudio ha revelado también diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Es decir que, al final los valores de adherencia a los tratamientos, entre los grupos eran diferentes. En realidad, cuando fue evaluada la diferencia entre el inicio y el final del estudio, en el grupo control no se verificaron diferencias estadísticamente significativas, aunque la adherencia hubiera aumentado. Sin embargo, en el grupo intervención las diferencias si fueron significativas, con un magnitud del efecto media. Esto significa que la intervención realizada ha permitido un mayor aumento en la adherencia a los tratamientos de los pacientes, y por lo tanto que, la gestión y la educación terapéutica de los pacientes puede mejorar significativamente la adherencia general a los tratamientos, principalmente en factores como el olvido, el descuido con la hora, o la interrupción voluntaria del tratamiento siempre que el paciente se sienta mejor.

Tabla XXX - Caracterización de la medida de adherencia a los tratamientos inicial y final, con respectiva diferencia entre los grupos.

	Grupo control (n=43)				Grupo intervención (n=44)			
	Inicio	Fin	p value*	d	Inicio	Fin	p value*	d
Olvidó de tomar los medicamento	5.14±0.77 (85.66%)	5.33±0.68 (88.76%)	0.011	0.386	5.16±0.81 (85.98%)	5.91±0.29 (98.48%)	0.000	0.688
Descuidado con la hora de tomar los medicamentos	4.98±0.71 (82.95%)	5.35±0.61 (89.15%)	0.000	0.542	4.95±0.71 (82.58%)	5.61±0.49 (93.56%)	0.000	0.688
Suspendió los medicamentos por sentirse mejor	5.58±0.88 (93.02%)	5.74±0.58 (95.74%)	0.059	—	5.50±0.95 (91.67%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.003	0.448
Suspendió los medicamentos por sentirse peor	5.93±0.34 (98.84%)	5.95±0.31 (99.22%)	0.317	—	5.93±0.33 (98.86%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.180	—
Tomó más comprimidos por su iniciativa por sentirse peor	5.95±0.21 (97.67%)	5.95±0.21 (99.22%)	1.000	—	5.98±0.15 (99.62%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.317	—
Interrumpió por haber acabado los medicamento	5.93±0.26 (98.84%)	5.95±0.21 (99.22%)	0.317	—	5.95±0.21 (99.24%)	6.00±0.00 (100.0%)	0.157	—
Abandonó el tratamiento que no la indicación médica	5.86±0.52 (97.67%)	5.86±0.52 (97.67%)	1.000	—	5.73±0.79 (95.45%)	5.91±0.36 (98.48%)	0.066	—
Media de la adherencia a los tratamientos	5.62±0.31 (93.74%)	5.73±0.26 (95.57%)	0.000	0.584	5.60±0.32 (93.34%)	5.92±0.09 (98.65%)	0.000	0.805

* Wilcoxon test

Leyenda: Efecto pequeño Efecto medio Efecto grande

1-no adhiere totalmente; 2-no adhiere; 3-adhiere minimamente; 4-adhiere parcialmente; 5-adhiere bastante; 6-adhiere totalmente.

Capítulo 5

Discusión

Discusión

Fase I – Modelación

Considerando que los resultados de esta fase fueron ya discutidos en el trabajo desarrollado para la obtención del DEA⁽⁶⁴⁴⁾, serán solamente comentados los resultados que han permitido el desarrollo de los protocolos de intervención (fase II) y su implementación (fase III).

El trabajo de caracterización de los pacientes de la Clínica de Diabetes de la AEDMADA, nos permitió percibir que gran parte de los pacientes eran diabéticos tipo 2 (90.7%), con una media de edad de 62 años, económicamente inactivos (58.1%) y que vivían acompañados por familiares. Estos pacientes presentaban gran prevalencia de comorbilidades, como la HTA (80%) y dislipidemia (60%), con resultados clínicos no controlados de estas patologías. La gestión de la farmacoterapia tiene como objetivos optimizar los resultados terapéuticos de los medicamentos utilizados por los pacientes⁽⁵⁷⁸⁾. Considerando que gran parte de los pacientes diabéticos mayores son polimedicados (confirmado en la caracterización), un programa de gestión de la farmacoterapia podría mejorar los resultados individuales de estos pacientes. Los pacientes diabéticos mayores son un grupo de pacientes que no integran muchos de los estudios de la diabetes, posiblemente por la elevada prevalencia de comorbilidades, por presentar una disminución de sus capacidades de movilidad, auditivas, visuales o mentales, o por la heterogeneidad de su estado de salud^(645, 646). En realidad, la mayoría de los estudios clínicos de tratamientos farmacológicos no contemplan los pacientes diabéticos mayores en sus criterios de inclusión⁽⁶⁴⁷⁾. Así, considerando los resultados de caracterización de los pacientes de la Clínica de Diabetes y la falta de estudios en la temática, principalmente en pacientes mayores, decidimos realizar nuestro trabajo de gestión de la farmacoterapia y educación terapéutica domiciliaria, con estos pacientes.

Fase II – Ensayo exploratorio

La mayoría de los estudios de intervención no definen ni describen claramente las intervenciones realizadas, ni sus componentes, principalmente las intervenciones complejas, donde existen numerosos factores implicados. Por ejemplo el proceso asistencial, en el que hay que tener en cuenta, no solo el paciente como individuo, como su enfermedad, sus necesidades individuales relativamente a sus enfermedades y respectivo tratamiento, sus discapacidades, su entorno social y familiar, su alfabetización (general y en salud), y mismo los cuidados de salud prestados al paciente, tanto la accesibilidad, las infraestructuras, como el equipo multidisciplinar de salud que proporciona sus cuidados al paciente. Revisiones sistemáticas realizadas sobre intervenciones farmacéuticas, principalmente en la diabetes, afirman que existe esta dificultad al nivel de las intervenciones, con la descripción de la intervención y el diseño del estudio. La mayoría de ellas no enfocan la complejidad de las intervenciones farmacéuticas⁽⁶⁴⁸⁻⁶⁵²⁾.

La evaluación de la efectividad de una intervención compleja y su reproducción, es difícil y está sujeta a más variaciones que los que reflejan los estudios donde se evalúan pocos parámetros, como los ensayos clínicos de medicamentos⁽⁵⁹⁰⁾. En un intento de mejorar el abordaje científico del proceso asistencial, se quiso describir de forma detallada la intervención de gestión y educación terapéutica de pacientes diabéticos mayores, en el domicilio, una intervención compleja, con varios parámetros involucrados que se implementaría en la Fase III del estudio. En nuestro trabajo, nos basamos en el proceso de desarrollo de intervenciones complejas propuesto por Campbell et al (2000)⁽⁵⁹⁰⁾, que define que el diseño de una intervención compleja y su evaluación presenta fases secuenciales, muy semejante al desarrollo de medicamentos. Así, tras una fase preclínica (teórica) donde se hizo una revisión de la bibliografía, principalmente sobre la diabetes e intervenciones realizadas para el control de pacientes diabéticos; y una fase de modelación, donde se llevó a cabo un “diagnóstico” de la situación de los pacientes diabéticos, realizando un estudio observacional-descriptivo y transversal, se llegó a la fase II con el desarrollo de protocolos de intervención que se han sido utilizados con los pacientes. Los protocolos

desarrollados describían cuidadosamente todos los componentes de la intervención. Se eligieron diferentes categorías relacionadas con las necesidades de los pacientes (educacionales y de gestión de la farmacoterapia), se describió detalladamente el problema y la respectiva intervención a realizar. Las intervenciones serían realizadas considerando las necesidades individuales del paciente. La intervención se ha basado en: *estrategias educativas*, con relación al comportamiento en la autoeficacia y la autodeterminación, y en la educación terapéutica, de sus enfermedades y respectivos tratamientos (farmacológico y no farmacológico). Todo ello, con el objetivo de obtener cambios de comportamientos de los pacientes y de capacitarlos a afrontar su enfermedad, su tratamiento y los respectivos cambios requeridos; así como, estrategias de gestión de la farmacoterapia, para optimizar el tratamiento farmacológico del paciente, intentando mejorar sus resultados clínicos y sus experiencias con la farmacoterapia.

Fase III – Ensayo clínico controlado (piloto)

5.1. Datos socio-demográficos y de la condición clínica

Los resultados socio-demográficos obtenidos en el estudio fueron coincidentes con los datos del último estudio de prevalencia realizado en Portugal (2014)⁽⁶⁵³⁾, que establecía que en el rango de edad de individuos mayores (60-79 años), la diabetes era más prevalente en los hombres (30.3%), tal como ocurrió en nuestro estudio (57.5%). La media de edad de los pacientes en el estudio fue de 73.25 ± 5.0 años, la mayoría era casado (85%) y vivía con más de una persona (75.9%). Por su edad, 91% de los pacientes estaban jubilados y presentaban baja escolaridad (primer ciclo de estudios). Ninguna variable ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre los individuos de los grupos ($p > 0.05$). La escasa tasa de escolaridad de los pacientes podría ser un factor limitante en el proceso asistencial, principalmente en la educación terapéutica, aunque los pacientes demostraron interés en todo el proceso educacional, con motivación para aprender sobre su patología y tratamiento.

Con relación a la condición clínica de los pacientes, cerca de un cuarto ($\frac{1}{4}$) de los pacientes en estudio presentaron dificultades auditivas, visuales o de movilidad, sin diferencias entre los grupos ($p > 0.05$). También un 25% de los pacientes declararon tener cuidadores, principalmente familiares con quienes vivían (90.9%), que eran también los que más apoyaban en el tratamiento de la diabetes (96.6%), sin diferencias significativas entre los individuos ($p > 0.05$). Es decir que, gran parte de los pacientes presentaron limitaciones que les podría impedir realizar algunas actividades correctamente, bien por discapacidad física de movilidad, bien por dificultades en el nivel de la visión o de la audición. Esto hizo que se tuviera que adaptar las intervenciones a las necesidades de los pacientes, considerando sus dificultades. Los familiares/cuidadores, siempre que posible, fueron integrados en el proceso de intervención ya que el soporte de los miembros de la familia es muy importante en el tratamiento de la diabetes, ayudando a mantener los cambios de los

comportamientos, la adherencia a los tratamientos y así mismo optimizando la gestión da la enfermedad⁽⁶⁵⁴⁾.

El tiempo medio de diagnóstico de diabetes de los pacientes en estudio fue de 12.56 ± 8.02 años. Considerando las comorbilidades de los pacientes, 88.5% de ellos tenía también diagnóstico de HTA y 56.3% diagnóstico de dislipemia. La presencia de complicaciones de la diabetes fue mayoritariamente de tipo microvasculares, mostrando el 67.6% de los pacientes un diagnóstico de retinopatía. No obstante, un 21.6% de los pacientes sufrió ya un infarto agudo del miocardio y el 24.3% un AVC, valores consistentes con los resultados del “Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes” de 2014, que registró como causa más prevalente del ingreso hospitalario las patologías de aparato circulatorio (23%), refiriendo que un 29% de los ingresos por AVC y un 28.8% por IAM, eran pacientes con diabetes⁽⁶⁵³⁾.

5.2. Parámetros antropométricos y cardiometabólicos

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la eficacia de una intervención basada en la gestión de la farmacoterapia asociada a la educación terapéutica de pacientes diabéticos tipo 2, mayores, en régimen domiciliario. La eficacia fue evaluada a través del impacto de la intervención en el control glucémico y en otros resultados clínicos relacionados con la salud de los pacientes. La disminución de las cifras de HbA1c, fue considerada el principal resultado clínico de eficacia, por considerarse un factor de control de la diabetes. En este trabajo, el valor inicial de HbA1c fue mayor en el grupo intervención ($HbA1c = 8.60 \pm 0.18\%$), aunque no se verificaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos evaluados ($p > 0.05$). Al final del estudio, se observaron disminuciones en ambos grupos, con resultados estadísticamente significativos. Incluso, la disminución en el grupo intervención fue mayor (0.91%) y más significativa ($|d| = 0.858$), que en el grupo control, que presentó una disminución de HbA1c de 0.21%, con un impacto menor ($|d| = 0.653$). Solo en el grupo intervención fue posible observar resultados de $HbA1c < 7.0\%$, clasificados como excelentes (18.2%). Esta disminución de HbA1c es semejante a la encontrada en otros estudios similares realizados anteriormente. Sin embargo, la mayoría de ellos no

fueron realizados en régimen domiciliario, la media de edades de los pacientes fue menor que la del presente trabajo, y la alfabetización de los pacientes era baja, lo que podría justificar las disminuciones más acentuadas en estos otros estudios.

Los pacientes mayores, tendencialmente, presentan una menor alfabetización general y en salud, que puede llevar a un menor control de la misma, aunque estas sean independientes⁽⁶⁵⁵⁾, pareciendo que estos pacientes son más propensos a conseguir resultados clínicos positivos⁽⁶⁵⁶⁾. También en los pacientes mayores, el control metabólico es más difícil de alcanzar y, principalmente, este no puede ser tan próximo en los valores, por riesgo de otras complicaciones como la hipoglucemia grave, en estos pacientes, que puede conllevar a la discapacidad o la muerte de los pacientes^(244, 657-659). En realidad, un estudio en 185 pacientes diabéticos institucionalizados, con una edad media de 80 años, ha concluido que valores de HbA1c entre 8.0% y 8.9% estaban asociados a mejores resultados funcionales que valores de HbA1c entre 7.0% y 7.9%⁽⁶⁶⁰⁾. Por lo tanto, al diseñar una intervención individualizada para pacientes mayores se tiene que considerar los beneficios y los riesgos de un control de la glucemia y de los valores próximos de HbA1c. Sin embargo, un servicio de gestión y educación terapéutica puede ser relevante para estos pacientes, porque permite disminuir los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia (inefectividad e inseguridad) y consecuentemente, las complicaciones a corto y largo plazo.

Krass et al. (2007), realizó un estudio de intervención realizado al largo de 6 meses, en 289 pacientes diabéticos tipo 2 (149 intervención, 140 control), en 56 farmacias comunitarias de Australia. Los pacientes con una media de edades de 62 años, recibían un servicio de educación terapéutica, soporte de monitorización de la glucemia y de adherencia a la farmacoterapia. Los resultados han demostrado una reducción de -1.0% en la HbA1c de los pacientes del grupo intervención y -0.3% en los pacientes del grupo control ($p < 0.01$)⁽⁶⁶¹⁾. Los resultados obtenidos muestran una disminución similar de la HbA1c, comparativamente con la disminución obtenida en el presente estudio.

Otro estudio de intervención (12 meses de seguimiento) realizado en un hospital de los Emiratos Árabes Unidos, por Al Mazroui (2009), con 117 pacientes en cada grupo (control e intervención), ha evaluado los resultados de un plan de *pharmaceutical care* en los resultados clínicos de los pacientes. En el grupo intervención, la disminución del

valor de HbA1c fue de -1.6%, y en el grupo control solo -0.1%. Este trabajo se desarrolló en un medio hospitalario y con pacientes con una edad media de 48.7 años (grupo intervención), lo que puede explicar la disminución más acentuada de la HbA1c, comparativamente con el presente trabajo, donde los pacientes eran mayores⁽⁶⁶²⁾.

En una unidad de cuidados de salud primarios, en Brasil, Borges y colaboradores (2010), han realizado un estudio prospectivo experimental, con la duración de 12 meses, que integró 71 pacientes diabéticos (n=40 , grupo intervención; n=31 ,grupo control), con una media de edad de 69.4±8.4 años y un bajo nivel de escolaridad. Después de la intervención se ha verificado una reducción en la HbA1c (-0.9%) estadísticamente significativa comparativamente con el grupo control (p<0.05), y una disminución de 36.8mg/dL en la glucemia en ayunas⁽⁶⁶³⁾.

Más recientemente, Farsei y colaboradores (2011), han realizado un estudio randomizado con un total de 172 pacientes diabéticos tipo 2 no controlados (edad media de 53 años), en una clínica especializada en el tratamiento de la diabetes, en Isfahan en Irán. El estudio tenía como objetivo realizar sesiones de educación terapéutica por un farmacéutico y evaluar los resultados después de 3 meses de intervención. Con relación a los resultados clínicos, se observó una disminución media de 1.7% en la HbA1c de los pacientes que integraron el grupo intervención (p<0.001)⁽⁶⁶⁴⁾. También en este estudio la edad puede ser un factor determinante en la disminución acentuada de la HbA1c, ya que los objetivos terapéuticos pueden ser más ambiciosos en estos pacientes. Jarab y colaboradores (2012) han realizado un estudio similar al presente, aunque en una clínica especializada de un hospital en Jordania. Ellos han randomizado pacientes diabéticos tipo 2 no controlados en dos grupos (intervención, n=77; control, n=79), y los pacientes del grupo intervención han recibido educación terapéutica de un farmacéutico. Al final de 6 meses de intervención se ha registrado una disminución de 0.8% en la HbA1c de los pacientes (p<0.05). Estos resultados se aproximan más a los obtenidos en nuestro estudio. En realidad, las características de los pacientes eran también un poco más similares, aunque una vez más la edad media era de 63 años, 10 años menos que en el presente estudio y la alfabetización también era más elevada⁽⁶⁶⁵⁾, diferencias que pueden explicar los resultados obtenidos. Resultados similares, también con una disminución de 0.8% en la

HbA1c de pacientes diabéticos no controlados, se han obtenido en otro estudio realizado, por farmacéuticos, en cuidados de salud primarios⁽⁶⁶⁶⁾. Otros estudios de intervención del farmacéutico en pacientes diabéticos han obtenido resultados de disminución similares, con disminuciones de la HbA1c después de la intervención^(667, 668).

En 2012, fue publicado un estudio de colaboración del farmacéutico con médicos de atención primaria, en la prestación de cuidados de salud en el domicilio, de pacientes con enfermedades distintas (37% con diabetes tipo 1 o 2). Este estudio fue realizado en 200 pacientes, con una media de edades de cerca de 53 años no existiendo un grupo control para comparación de los resultados. Se detectó una disminución de 0.6% en la HbA1c de los pacientes diabéticos (n=41), después de 1 año de intervención⁽⁶⁶⁹⁾. La disminución registrada fue aún menor que la registrada en los pacientes del grupo intervención, en nuestro estudio.

Existen distintos estudios donde la integración de un farmacéutico en los cuidados domiciliarios ha sido descrita⁽⁶⁷⁰⁻⁶⁷²⁾, presentando una opinión positiva con relación a la integración de este profesional en un equipo multidisciplinar de cuidados en el domicilio⁽⁶⁷³⁻⁶⁷⁵⁾. Aunque, no se han encontrado estudios randomizados y controlados de evaluación de la efectividad de los servicios prestados por estos profesionales. Estudios realizados por otros profesionales, como enfermeros o médicos, de intervención, educación y gestión de la patología y tratamiento, en pacientes diabéticos tipo 2, han presentado resultados clínicos ni siempre significativos⁽⁶⁷⁶⁻⁶⁷⁹⁾. Es decir que, tal como ocurre en el presente estudio, existe una efectividad de la intervención realizada, aunque poco significativa cuando es comparada con intervenciones realizadas en otros lugares, como clínicas, hospitales o cuidados de salud primarios. Una razón para justificar estos resultados puede ser el hecho de que los pacientes creyeran que los cuidados prestados en una institución de salud son más creíbles, que los cuidados en el domicilio. Los cuidados de salud en el domicilio presentan ventajas para los pacientes, como la individualización de los cuidados y la participación de los cuidadores indirectos (familia, amigos), pero, posiblemente, en pacientes que sean un poco más activos socialmente e independientes en su vida, este tipo de cuidados no tiene los mismos resultados. Siendo esto un motivo posible para

que los resultados obtenidos, aunque significativos y con una dimensión del efecto media/grande, no sean tan representativos como en estudios no domiciliarios.

Con relación a la glucemia en ayunas, también se verificó una disminución significativa en ambos grupos del estudio. Todavía, la disminución en el grupo intervención fue mayor (-50.2mg/dL), comparativamente con el grupo control (-20.1mg/dL), con resultados significativos entre los grupos analizados ($p < 0.05$). Los resultados finales han demostrado que la disminución en el grupo intervención también ha presentado un mayor impacto ($|d| = 0.830$) que la disminución en el grupo control ($|d| = 0.699$). Los resultados obtenidos son similares a los resultados de otros estudios realizados. También Al Mazroui (2009) ha conseguido una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de la glucemia en ayunas (54.96mg/dL) en los pacientes del grupo intervención (662). Ya Farsaei (2011) y Jarab (2012) han obtenidos disminuciones menores de este parámetro en los pacientes de intervención (30.8mg/dL y 41.4mg/dL, respectivamente), aunque estadísticamente significativas^(664, 665). Este decir que, aunque la disminución de la HbA1c fue menor comparativamente con los resultados obtenidos en otros estudios, la disminución de la glucemia en ayunas presentó resultados más similares. Posiblemente, los pacientes del grupo intervención, tenían valores de glucemia pos-prandial más elevados, lo que hizo que la disminución del valor de la HbA1c (valor medio de las glucemias) fuese menor. En realidad, considerando los objetivos terapéuticos de la glucemia, los resultados demostraron que 65.9% de los pacientes del grupo intervención presentaban valores de glucemia en ayunas controlados, contrariamente a solo 26.2% de los pacientes del grupo control. También para la HbA1c, fue posible percibir que 47.7% de los pacientes del grupo intervención presentaron valores menores de 7.0%, y solo 25.6% de los pacientes del grupo control han conseguido este objetivo. Estos valores nos indican que el control de la glucemia y consecuentemente de la HbA1c fue realizado considerando los beneficios y los riesgos, principalmente del paciente a desarrollar hipoglucemia. Se consiguió disminuir la glucemia en ayunas y la HbA1c, sin grandes riesgos para el paciente de sufrir complicaciones graves para su salud. Estos porcentajes de control de los pacientes de intervención son coherentes con el estudio de Cripps (2011), donde el

43% de los pacientes han conseguido sus objetivos terapéuticos para la HbA1c, 6 meses después de la intervención de un especialista en farmacia clínica⁽⁶⁸⁰⁾.

Otro resultado clínico evaluado al final del estudio que permite evaluar la eficacia del servicio proporcionado a los pacientes, fue el perfil lipídico (colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos). Los resultados finales no han demostrado diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$). Analizando los resultados iniciales del perfil lipídico en ambos los grupos, es posible percibir que la medida de tendencia central de todos los parámetros evaluados, estaba en los límites de control. Es decir que, tanto la intervención como, posiblemente, los cuidados habituales, no han centrado su principal atención en el perfil lipídico, ya que los valores, para la mayoría de los pacientes, estaban controlados. Sin embargo, han ocurrido alteraciones en los grupos que se han revelado significativas, aunque el impacto no fue tan relevante como en el perfil glucémico. Analizados diferentes estudios de intervención farmacéutica fue posible observar que las disminuciones obtenidas en el grupo intervención fueron similares con estos otros estudios. En nuestro estudio, los pacientes del grupo intervención presentaron una disminución en el colesterol total de 14.95mg/dL ($p<0.05$). Otros estudios realizados han descrito disminuciones muy diferentes entre ellos, así, Krass (2007) obtuvo valores de disminución iguales en ambos grupos en estudio (81.08mg/dL), sin diferencias estadísticamente significativas⁽⁶⁶¹⁾. Al Mazroui (2009)⁽⁶⁶²⁾ describió una disminución de 45.43mg/dL en el colesterol total de los pacientes del grupo intervención, y Jarab (2012)⁽⁶⁶⁵⁾ una disminución de 27.03mg/dL, ambas estadísticamente significativas entre los grupos ($p<0.05$). La intervención farmacéutica domiciliaria realizada por Berdine (2012), registró una disminución del colesterol total con un valor próximo al obtenido en nuestro estudio (17.96mg/dL). Tal como los valores del colesterol total, también los otros valores del perfil lipídico han presentado resultados dispares a los encontrados en la bibliografía. Los resultados más coherentes con los resultados obtenidos fueron, en realidad, los del estudio realizado de intervención domiciliaria, aunque no solo con pacientes diabéticos ni con un grupo control de comparación, pero son los resultados que más se aproximan⁽⁶⁶⁹⁾. En realidad, una revisión sistemática ha concluido que el

farmacéutico desarrolla un papel importante en el control de la dislipidemia, principalmente en la disminución del colesterol LDL, con valores medios de 10.7mg/dL, valor próximo al obtenido en nuestro estudio (11.9mg/dL)⁽⁶⁸¹⁾. Cabe señalar que, en dos estudios^(665, 682), ocurrió una disminución del colesterol HDL, aunque este resultado no fuera significativo. Las diferencias de resultados entre todos los estudios, en el perfil lipídico, puede deberse a los valores iniciales de los pacientes, que muchas veces estaban próximos a los valores del objetivo terapéutico, lo que no permitía una disminución acentuada.

Tal como en el perfil lipídico, los valores de la presión arterial (sistólica y diastólica) finales no han demostrado resultados estadísticamente significativos en ambos los grupos. El valor de la media de la presión arterial sistólica, al inicio, se reveló más elevado en el grupo intervención (PAS=153.0mmHg) que en el grupo control (PAS=145.0mmHg), ya al final los valores obtenidos fueron muy similares (PAS=141.0mmHg, grupo intervención; PAS=140.0mmHg, grupo control). Es decir, que la disminución obtenida fue mayor en el grupo intervención (-12.0mmHg). Con relación a la presión arterial diastólica, el valor de la media inicial, en el grupo intervención (PAD=79.5mmHg) era un valor por debajo del valor de las *guidelines* (PAD <80.0mmHg)⁽⁵⁷²⁾. En el grupo control el valor estaba un poco por encima (PAD=82.0mmHg) del valor de referencia. Por lo tanto, la disminución ocurrida en el grupo intervención no ha demostrado significado estadístico, contrariamente a la disminución que ocurrió en el grupo control ($p<0.05$). Sin embargo, el valor de la media final en el grupo intervención (PAD=76.5mmHg), fue menor que el valor en el grupo control (PAD=78.0mmHg). Estos resultados son también coherentes con los estudios referidos anteriormente, incluso la disminución de la presión arterial sistólica observada en el grupo intervención de este estudio fue mayor que en todos los otros, aunque en todos los resultados comparativos fueron significativos. Este resultado posiblemente ocurrió porque el valor inicial de la PAS del grupo intervención era también mayor que los valores registrados en los estudios descritos. Ya disminución en la presión arterial diastólica (3mmHg) fue muy similar con la observada en el estudio de Krass⁽⁶⁶¹⁾ (2.4mmHg) y en el estudio de Berdine⁽⁶⁶⁹⁾ (3mmHg), donde los valores

iniciales eran también similares. No se verificaron igualmente diferencias estadísticamente significativa, pero estas diferencias fueron menores que en los otros dos estudios^(662, 665), donde los valores iniciales eran más elevados, y se ha verificado diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Un ensayo randomizado controlado, realizado en 14 farmacias comunitarias en Alberta, Canadá, incluyó 227 pacientes diabéticos con hipertensión no controlada ($>130/80$ mmHg), donde se realizó una intervención por farmacéuticos y enfermeros. Al final del estudio, el grupo intervención presentó una disminución mayor en la PAS (5.6mmHg) comparada con el grupo control ($p = 0.008$)⁽⁶⁸³⁾. Considerando el porcentaje de pacientes con los valores de PAS y PAD controlados, se verificó que solo 34.1% de los pacientes del grupo intervención presentaban su PAS controlado, pero 70.5% presentaba la PAD controlada, resultados un poco diferentes de los obtenidos por Cripps (2011), donde el 45% de los pacientes tenían su PAS controlada, valor un poco mayor que aquel obtenido en este estudio, pero solo 51% presentaba la PAD controlada, un menor porcentaje que la conseguida en este estudio⁽⁶⁸⁰⁾. Una meta-análisis de estudios randomizados controlados ha concluido que las intervenciones farmacéuticas mejoran el control de la presión arterial, aunque estas intervenciones presentan resultados distintos con relación el efecto producido, desde poco efecto a un gran efecto. Las determinantes de la heterogeneidad de resultados no fueron identificadas⁽⁶⁸⁴⁾.

Con relación a los resultados antropométricos, aunque los resultados no sean estadísticamente significativos entre los grupos, la comparación inicio-fin, en los grupos, se ha revelado significativa ($p < 0.05$). El valor del IMC ha disminuido 0.8Kg/m^2 en el grupo control, con una pérdida media de peso de 1.11Kg, y 0.88Kg/m^2 en el grupo intervención, con una disminución de 2.55Kg de peso. Consecuentemente, el efecto final fue mayor en el grupo intervención ($|d| = 0.706$) que en el grupo control ($|d| = 0.441$). En realidad, más pacientes del grupo intervención presentaban un IMC de “peso normal” (25%), contrariamente al grupo control (11.6%). Los resultados obtenidos en el grupo intervención son consistentes con aquellos estudios descritos en la bibliografía, la mayoría también sin diferencias estadísticamente significativas entre

los grupos en estudio^(661, 665). Solo Al Mazouir⁽⁶⁶²⁾ ha descrito una disminución más acentuada en el valor de IMC de los pacientes del grupo intervención (1.05Kg/m^2), que ha presentado diferencia estadísticamente significativa con relación a los resultados del grupo control ($p<0.05$).

5.3. Conocimiento sobre la diabetes y su tratamiento

La evaluación de los conocimientos de los pacientes con relación a su patología y tratamiento es importante en la evaluación de la efectividad de una intervención educativa. Un buen conocimiento con relación a los auto-cuidados en la diabetes es necesario para un control efectivo de la patología. Además, la metodología educativa, los contenidos y las bases teóricas, pueden influir en los resultados obtenidos⁽⁶⁸⁵⁾. La intervención realizada en este trabajo se basó, no solo en la gestión de la farmacoterapia, como también en la educación terapéutica individualizada y en grupo (insulinoterapia) de los pacientes, con el fin de permitir mejorar los conocimientos de los pacientes en relación a su enfermedad, a su tratamiento farmacológico y no farmacológico. El objetivo fue evaluar los resultados finales del conocimiento de los pacientes de ambos los grupos, permitiendo valorar la eficacia de la intervención farmacéutica.

Al inicio del estudio, tanto en el grupo control como en el de intervención, el conocimiento de los pacientes con relación a todos los cuidados con la diabetes fue clasificado como “bueno”. Comparando los grupos, no existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p>0.05$), es decir que, los pacientes tenían un nivel similar de conocimientos en todas las dimensiones evaluadas. Al final del estudio, los resultados han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p<0.05$). Fue en el grupo intervención donde se han registrado las mayores diferencias, ya que para todos los conocimientos evaluados, han existido diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$), con un efecto medio o elevado. Solamente los conocimientos sobre los cuidados con los pies, han revelado un aumento menos significativo ($|d|=0.46$). Los conocimientos donde hubo mayor aumento, después de la intervención, fueron los conocimientos sobre los

medicamentos ($|d|=0.84$) y los conocimientos sobre la prevención y tratamiento de la hiperglucemia ($|d|=0.81$). En el grupo control, pocos fueron los conocimientos que presentaron una mejoría estadísticamente significativa, comparado con el inicio del estudio ($p<0.05$). Esta mejoría se ha verificado en el conocimiento de todos los cuidados con la diabetes ($|d|=0.40$), de los medicamentos ($|d|=0.40$), y de cómo interpretar los resultados de la monitorización de la glucemia ($|d|=0.43$). Se puede entonces afirmar que, la intervención de educación individualizada y en grupo (insulinoterapia), ha promovido una mejoría significativa en los conocimientos de los pacientes con relación a su enfermedad y tratamiento. Los estudios revisados en bibliografía son bastantes diferentes con relación a los educadores, a la metodología educacional y a la evaluación de los conocimientos de los pacientes, y una vez más no se han encontrado descritos estudios de educación por un farmacéutico en el domicilio. La mayoría de los programas de educación son realizados por enfermeros. No obstante, en España, se ha realizado un programa de seguimiento de pacientes diabéticos, en farmacias comunitarias, que ha demostrado resultados positivos, no solo del nivel del control metabólico, sino también del conocimientos de los pacientes con relación a la diabetes⁽⁶⁶⁸⁾. Además, existen evidencias que la educación de los pacientes, de todas las formas, puede mejorar los conocimientos de los pacientes con relación a su patología y respectivo tratamiento, así como los resultados clínicos, la HbA1c, el perfil lipídico o la presión arterial⁽⁶⁸⁶⁻⁶⁹¹⁾. Un programa estructurado de educación en diabetes, enseñado a pacientes diabéticos en ambulatorio, por un enfermero, con la duración de un año, ha demostrado resultados positivos en la mejoría de los conocimientos de los pacientes y su asociación a una reducción de los niveles de HbA1c después de 4 meses, que se mantiene significativa hasta los 12 meses⁽⁶⁹²⁾. Venkatesan (2012), realizó un estudio con el objetivo de mostrar los resultados de un programa de educación en pacientes diabéticos, en farmacias comunitarias. Fueron integrados 39 pacientes ($n=20$, grupo control; $n=19$, grupo intervención). Los pacientes del grupo intervención recibieron educación sobre su patología y su tratamiento, y el grado de conocimiento fue evaluado antes y después de la intervención. Los resultados demostraron que los pacientes del grupo intervención mejoraron sus conocimientos, aunque no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos⁽⁶⁹³⁾.

5.4. Adherencia a los auto-cuidados y a la farmacoterapia

A los pacientes diabéticos se les exige un gran número de comportamientos y decisiones diarios en la gestión de la diabetes. Para que los pacientes puedan tomar decisiones racionales y sean competentes en sus actividades, la educación sobre los auto-cuidados es muy importante. La educación terapéutica permite mejorar la adherencia a los cuidados con la salud, ya que el conocimiento con relación a sus patologías y a sus medicamentos puede mejorar y por lo tanto, los factores negativos relacionados con el conocimiento pueden disminuir, permitiendo un aumento de la adherencia de los pacientes a sus tratamientos, farmacológico y no farmacológico (auto-cuidados)⁽⁶⁹⁴⁾.

Relativo a la adherencia a los auto-cuidados, al inicio del estudio no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0.05$). Analizando las alteraciones que han ocurrido en los grupos en estudio, en el grupo intervención, los resultados han revelado diferencias estadísticamente significativas en la adherencia a los comportamientos de las dimensiones de: alimentación (general y específica para la diabetes, ejercicio físico y monitorización de la glucemia) ($p < 0.05$). Comparando las diferencias entre los grupos, al final del estudio, las dimensiones de “alimentación específica” (para la diabetes) y “práctica de ejercicio físico”, han demostrado resultados significativos ($p < 0.05$). Es decir, que la intervención ha mejorado la adherencia de los pacientes a los comportamientos en estas dimensiones. Estudios de intervención realizados en pacientes diabéticos, han manifestado resultados diferentes entre ellos, con relación a las dimensiones con resultados significativos. Además, las intervenciones han sido también diferentes y por profesionales de salud distintos. En realidad, pocos estudios describen intervenciones farmacéuticas al nivel de los auto-cuidados generales (no solo la terapéutica farmacológica). Gillani y colaboradores (2013), realizaron un estudio longitudinal, casi-experimental pre/pos-test, en Malasia, con la duración de 24 semanas (6 meses). Este tenía el objetivo de evaluar la efectividad de un programa de educación en los auto-cuidados de pacientes diabéticos. El programa de educación fue realizado en el domicilio de 47 pacientes diabéticos ($n = 46$, grupo control). Al final del programa de educación se han verificado

diferencias estadísticamente significativas al nivel de las dimensiones de la monitorización de la glucemia capilar ($p < 0.001$) y de la práctica de actividad física global (actividades de ocio y ejercicio físico) ($p = 0.002$). Sin embargo, en la dimensión aislada del ejercicio físico, no se han verificado diferencias significativas entre los grupos del estudio ($p = 0.43$), aunque en el grupo intervención ocurrió un aumento en la práctica de los pacientes⁽⁶⁹⁵⁾. Tal como en el presente estudio, se han verificado alteraciones, tras un programa de educación, en comportamientos de los auto-cuidados como la monitorización de la glucemia y el ejercicio físico, aunque en el estudio de Gillani y colaboradores, el aumento en la práctica de ejercicio por los pacientes del grupo intervención no demostró diferencias significativas. Estos autores han concluido que comportamientos de los auto-cuidados como la alimentación y el ejercicio físico, son comportamientos problemáticos de cambiar, una vez que se requieren alteraciones en comportamientos complejos que están consolidados social y culturalmente en los hábitos de vida de los pacientes, comparativamente con cuidados como la monitorización de la glucemia que es un comportamiento a adquirir después del diagnóstico⁽⁶⁹⁵⁾. Sin embargo, fue posible en nuestro estudio mejorar comportamientos considerados por Gillani, como problemáticos, posiblemente porque los pacientes eran mayores, tenían más tiempo de diagnóstico y por lo tanto, estos eran comportamientos que ya habían intentado cambiar/mejorar a lo largo de los años con diabetes. La educación solo aumentó sus conocimientos y les proporcionó herramientas para cambiar/mejorar sus comportamientos con relación a estas dimensiones. Whittemore (2000), refiere en su revisión sobre estrategias para facilitar cambios en los estilos de vida asociados a la diabetes, que consiguen resultados positivos en estos pacientes utilizando programas de educación con el foco en los auto-cuidados y en las estrategias de comportamiento, proporcionando información culturalmente relevante. Aunque refiera también que la educación de los pacientes parece ser más efectiva en pacientes nuevos, principalmente en el nivel de la adquisición de conocimientos, que en pacientes mayores, donde el beneficio es menor⁽⁶⁹⁶⁾, lo que no se ha verificado en este estudio.

Con relación a la adherencia a los tratamientos farmacológicos, muchos más son los estudios que se están llevando a cabo por farmacéuticos, por ser su principal área de actuación, aunque en su mayoría en farmacias comunitarias, hospitales o centros de salud primario, y no a nivel domiciliario.

Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad de un programa de educación y gestión de la farmacoterapia, no solo a través de resultados clínicos, sino también mediante resultados positivos en comportamientos de los pacientes que son requeridos diariamente, como la adherencia a los auto-cuidados y concretamente a la farmacoterapia, una vez que puede ser un factor que contribuye en el control de las patologías. Según la medida de adherencia a los tratamientos, basada en el *Test de Morisky-Green* (score 0–6), al inicio del estudio, no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p>0.05$), con una media de adherencia de 5.86 (adherencia elevada) en ambos grupos. Al final del estudio, se ha verificado una diferencia significativa entre los grupos ($p<0.05$). En el grupo intervención, la media del valor de la adherencia fue de 5.92 ± 0.09 (98.65%) (excelente adherencia), existiendo por lo tanto un aumento de adherencia de los pacientes del grupo a la farmacoterapia. Este aumento se ha revelado estadísticamente significativo ($p<0.05$) y de gran efecto ($|d|=0.854$). Se puede entonces afirmar que la intervención de gestión y educación terapéutica puede mejorar la adherencia de los pacientes diabéticos mayores a su farmacoterapia.

Al inicio del estudio, en el grupo intervención, la mayoría de los pacientes no adherentes a la farmacoterapia lo hacía de modo no intencional, es decir que la actitud de no tomar los medicamentos era de alguna forma involuntaria, por olvido (61.4%) o descuido con el horario de la toma (77.3%). Esto puede deberse a la edad de los pacientes, porque siendo mayores pueden sufrir de algún grado de demencia (no evaluado en el estudio). La adherencia intencional ha revelado valores muy bajos, con la mayoría de los pacientes refiriendo nunca haber dejado de tomar los medicamentos por sentirse mejor (77.3%) o por sentirse peor (95.5%), ni nunca habían tomado más medicamentos que los prescritos por el médico (97.7%). Según la edad de los pacientes, en individuos mayores, la falta de conocimiento y las creencias sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden ser factores que influyen en la adherencia,

disminuyéndola^(547, 548). Considerando todos los factores de posible no adherencia, existen metodologías que pueden mejorar la adherencia de los pacientes, como la educación e información sobre la farmacoterapia individual, la participación del paciente en las decisiones terapéuticas, la simplificación del régimen terapéutico o la discusión de sus creencias con relación a sus enfermedades y tratamiento⁽⁵⁴⁶⁾. En realidad, después de la intervención en nuestro estudio, fue posible verificar una mejoría significativa en la adherencia, incluso la no-intencional, ya que solo 9.4% (61.4% al inicio) de los pacientes ha referido olvidarse de tomar sus medicamentos y 38.6% ha referido ser descuidados con las horas de tomarlos (77.3% al inicio). Es decir que, las intervenciones individuales de educación y gestión de la farmacoterapia, realizadas a los pacientes diabéticos mayores parecen ser efectivas.

La adherencia a los tratamientos en la diabetes es muy variable (36-93%)^(483, 530). Muchos son los factores que influyen en la adherencia, y muchas son las metodologías utilizadas para evaluarla, lo que hace que los resultados de los distintos estudios sean tan discrepantes. En nuestro estudio, la adherencia a la farmacoterapia se ha revelado muy elevada, tanto al inicio como al final del estudio. En el grupo intervención, inicialmente el valor promedio de la adherencia (*Test de Haynes-Sackett*) fue de $98.93 \pm 1.63\%$, y en el grupo intervención fue de $98.77 \pm 2.96\%$. Al final del estudio, se ha verificado un aumento no significativos en ambos grupos, aunque más elevado en el grupo intervención ($99.70 \pm 0.61\%$). Todos los resultados obtenidos (inicio y fin) fueron superiores a la mayoría de los descritos en la literatura y contrarios a los que afirman que la adherencia es menor a lo largo del tiempo (persistencia)^(483, 530), principalmente en patologías crónicas, y que es menor en pacientes mayores⁽⁶⁹⁷⁾. Posiblemente la metodología de auto-relato de los pacientes utilizada aisladamente, aunque se tengan utilizados 2 metodologías indirectas de auto-relato en el presente estudio, no sea la mejor forma de recoger los datos. Se podría añadir un método directo de evaluación de la adherencia para comparar los datos, como el recuento de comprimidos, en las visitas al domicilio⁽⁶⁹⁸⁾. No obstante, con ambas metodologías utilizadas, los resultados de la adherencia fueron consistentes, revelando una elevada adherencia a la farmacoterapia por los pacientes.

Como hemos comentado, la adherencia en nuestro estudio fue más elevada que los resultados de otros estudios realizados sobre adherencia en la diabetes o sobre el efecto de la intervención de un farmacéutico en la adherencia a la farmacoterapia. Obreli-Neto y sus colaboradores (2011), han realizado un estudio, en Brasil, con el objetivo de evaluar el efecto de un programa de *pharmaceutical care* en la adherencia a la farmacoterapia de pacientes mayores, en una unidad de cuidados de salud primarios. Fue un estudio prospectivo randomizado controlado, que integró 194 pacientes mayores (97 en cada grupo), donde los pacientes del grupo intervención recibían, además de los cuidados usuales, una intervención farmacéutica, durante 36 meses. Se ha verificado una mejoría significativa en la adherencia a la farmacoterapia (*Test de Morisky-Green*) de los pacientes del grupo intervención (50.5% pacientes adherentes al inicio vs 83.5% pacientes adherentes al final; $p < 0.001$). La adherencia de los pacientes del grupo control no sufrió alteraciones significativas⁽⁶⁹⁹⁾. Aunque el trabajo no se haya realizado solamente con pacientes diabéticos, se verifica que la adherencia era menor al inicio, comparativamente con nuestros resultados, pero la intervención farmacéutica también fue beneficiosa para los pacientes. Otros trabajos de intervención farmacéutica en pacientes diabéticos han revelado valores de adherencia inferiores a los obtenidos, pero la intervención también se ha revelado beneficiosa para los pacientes y estadísticamente significativa, tal como en el presente estudio. En el trabajo de Al Mazroui (2009), tras una intervención farmacéutica de 12 meses en pacientes, se verificó una mejoría en la adherencia de los pacientes del grupo intervención, comparativamente con el grupo control. Al inicio de la intervención, la adherencia registrada en el grupo intervención fue de 51.7%, y al final fue de 78.6%. Aunque la metodología para valorar la adherencia de los pacientes fue un poco diferente de la utilizada en nuestro estudio; la evaluación de la adherencia se hizo por auto-relato, y aquellos pacientes que referían olvidarse de tomar los medicamentos, que intencionalmente se olvidaban o tomaban dosis extra de medicamento, fueron considerados no-adherentes⁽⁶⁶²⁾. Jarab y colaboradores (2012), han realizado una intervención en pacientes diabéticos, con una edad media de 63.4 ± 10.1 años, y al final de la intervención (6 meses), han verificado que el porcentaje de individuos no-adherentes era mucho menor en el grupo intervención (28.6%) que en el grupo control (64.6%), y estadísticamente significativa ($p = 0.003$)⁽⁶⁶⁵⁾.

Un estudio prospectivo, randomizado controlado, con la duración de 9 meses de intervención farmacéutica, en una clínica de diabetes de Hong Kong, China, ha verificado que al final del estudio, el valor promedio de la adherencia de los pacientes del grupo intervención era de $96\pm6.8\%$, mientras la adherencia de los pacientes del grupo control era de $84.1\pm18.1\%$. Estos resultados han permitido verificar que los pacientes del grupo intervención han presentado una mejoría significativa en la adherencia, comparativamente con el grupo control ($22.5\pm13.4\%$ vs $2.0\pm5.0\%$; $p<0.001$). Este estudio permitió también concluir que el programa de *pharmaceutical care* implementado demostró reducir significativamente el riesgo cardiovascular de los pacientes⁽⁷⁰⁰⁾. Los resultados de elevada adherencia obtenidos se pueden deber a que los pacientes del estudio eran pacientes de una clínica médica especializada, monitorizados por médicos especialistas, enfermeros y otros profesionales de salud, que en su proceso asistencial ya incluían estrategias de mejoría de la adherencia. Aunque el estudio de Chan (2012)⁽⁷⁰⁰⁾ también se ha desarrollado en una clínica especializada, donde los valores de adherencia encontrados fueron menores, no se puede olvidar que esto fue realizado en la China, un país culturalmente muy diferente a Portugal, y que existen factores culturales implicados en el proceso de adherencia a la farmacoterapia. En pacientes chinos, factores como el mayor beneficio percibido de las hierbas chinas o la menor percepción del beneficio de medicamentos occidentales, pueden ser factores de menor adherencia a la farmacoterapia⁽⁷⁰¹⁾. La edad de los pacientes puede también ser un factor de la elevada adherencia. La asociación entre la edad y la adherencia a la farmacoterapia es controvertida. Existen autores que refieren que pacientes mayores son menos adherentes⁽⁶⁹⁷⁾, mientras otros concluyen que pacientes mayores, con más problemas de salud, parecen adherir mejor a los medicamentos que pacientes más jóvenes⁽⁷⁰²⁾. Igualmente en pacientes diabéticos mayores, se demostró que, por auto-relato, pueden existir pacientes muy adherentes a la farmacoterapia, incluso polimedicados⁽⁷⁰³⁾. Esto ocurre posiblemente porque la percepción de los individuos mayores de estar enfermo, indefenso y desamparado, les hace asegurarse de que toman sus medicamentos. También se afirma que los pacientes mayores pueden recibir más atención por parte de los miembros de sus familias, u otros cuidadores, y esto conlleva más recordatorios constantes de tomar su medicación⁽⁷⁰⁴⁾. Lo contrario también puede ser verdad; conductas de poco apoyo por

miembros de la familia, están asociadas a una menor adherencia a la farmacoterapia⁽⁷⁰⁵⁾.

La mayoría de los estudios de intervención por farmacéuticos han revelado, tal como en el presente estudio, ser potencialmente beneficiosos en el incremento de la adherencia a la farmacoterapia, aunque, como hemos comentado anteriormente, las revisiones bibliográficas continúan afirmando que son necesarios más estudios, bien diseñados, de mejor calidad y que enfoquen la complejidad de la definición y de la medición de la adherencia, para que los resultados sean más conclusivos⁽⁶⁴⁸⁻⁶⁵²⁾. Williams (2014) afirma incluso que el diseño de las intervenciones deben ser individualizado, para optimizar la gestión y los resultados, y también que la adherencia a la medicación puede no ser el único factor responsable de lograr un control de la glucemia⁽⁶⁵²⁾, tal como ha ocurrido en nuestro estudio, donde a pesar de que la adherencia a la farmacoterapia era elevada, incluso al inicio del estudio, los pacientes presentaban un descontrol metabólico (HbA1c >7.5%, criterio de inclusión).

5.5. Complejidad de la farmacoterapia

La eficacia de la intervención también se puede valorar por factores relacionados con la farmacoterapia, tanto la adherencia al tratamiento farmacológico, como la disminución de la complejidad de la farmacoterapia. El servicio evaluado en este trabajo se basaba también en un proceso de gestión de la farmacoterapia de los pacientes diabéticos, con el objetivo de identificar resultados clínicos negativos de la farmacoterapia [necesidad o no de tratamiento, (in)efectividad, (in)seguridad], y con el objetivo de disminuir la complejidad de su tratamiento farmacológico, factor que puede influenciar la adherencia a los tratamientos.

Con relación a la complejidad de la farmacoterapia, al inicio del estudio no se han verificado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre los grupos. El valor promedio del número de medicamentos en el grupo control fue de 5.84 ± 2.76 medicamentos, en cuanto en el grupo intervención el número fue de 6.86 ± 3.32 medicamentos. También la distribución de pacientes polimedicados fue muy similar entre los grupos (81.4% – grupo control; 86.4% – grupo intervención). Los resultados

obtenidos demostraron una elevada prevalencia de polimedicación en los pacientes, y valores mucho más elevados que los obtenidos en otros estudios en Portugal, sin embargo, estos no han evaluado la polimedicación en pacientes exclusivamente diabéticos, sino en pacientes mayores en general. Los estudios demostraron valores diferentes de polimedicación; uno más antiguo refiere una prevalencia de 37.1% de pacientes que tomaban 5 o más medicamentos⁽⁷⁰⁶⁾, y otro más reciente, refiere una prevalencia de 58.1%⁽⁷⁰⁷⁾. En realidad, no existen estudios publicados sobre polimedicación en pacientes diabéticos mayores en Portugal, y muy pocas publicaciones se hacen sobre esta temática. La polimedicación es referida como uno de los factores que pueden influenciar la adherencia a los tratamientos, ya que cuanto mayor el número de medicamentos que el paciente necesita tomar, menor parece ser la adherencia a los tratamientos⁽⁵⁴²⁾. En la diabetes, la polimedicación es una consecuencia natural de la enfermedad, más aún en pacientes con largo tiempo de diagnóstico, ya que son pacientes generalmente con comorbilidades que requieren tratamiento farmacológico para su control. Un estudio realizado sobre la polimedicación en pacientes diabéticos, en los Estados Unidos, ha revelado que, en 128 pacientes diabéticos, con una media de edad de 66 ± 12 años, el número promedio de medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes o sus comorbilidades era de 4.1 medicamento por paciente⁽⁷⁰³⁾, valor un poco menor que en nuestro estudio. Un estudio retrospectivo, realizado en 75 pacientes diabéticos institucionalizados, ha revelado que 84% de los pacientes era polimedicado (4 o más medicamentos)⁽⁷⁰⁸⁾. Valores similares fueron obtenidos en el presente estudio. Valores promedios del número de medicamentos más elevados fueron obtenidos por Bauer y Nauck (2014), donde los pacientes diabéticos tipo 2 ($n=154$), con una media de edad de 61 ± 12 años, tomaban cerca de 8.4 medicamentos por día, concluyendo que, comparativamente con pacientes diabéticos tipo 1 (5.5 medicamentos /día), la polimedicación es mas prevalente en la diabetes tipo 2. El motivo para resultados más elevados apuntado por los autores fue el hecho de que los pacientes que han integrado el estudio estaban tratados en una clínica médica especializada en diabetes, tal como en el presente estudio⁽⁷⁰⁹⁾. Esto puede también ser el motivo de los resultados de nuestro estudio, tanto el nivel del número de medicamentos, como el

nivel de la prevalencia de la polimedicación, que fue relativamente más elevada comparativamente con los estudios realizados en Portugal^(706, 707).

Considerando los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes al final del estudio, en el grupo intervención, los resultados fueron relativamente consistentes con los datos del informe del Observatorio Nacional de Diabetes (2014)⁽⁶⁵³⁾, ya que la mayoría de los pacientes utilizaba como antidiabéticos orales, una asociación de metformina con un inhibidor de la DPP4 (50.0%), seguido de la utilización de metformina (29.5%) y de las sulfonilureas (25.0%). En Portugal, según el informe, el medicamento para el tratamiento de la diabetes más consumido es la metformina (35%), su asociación con los inhibidores de la DPP-4 (24%) y las sulfonilureas (25.0%). Medicamentos del grupo de las no-sulfonilureas, glitazonas, su asociación con metformina, o la asociación de sulfonilureas con metformina, presentan un bajo consumo (1%). En nuestro estudio, y en el grupo intervención, estos grupos han presentado también un bajo porcentaje de pacientes, aunque relativamente más elevado que los datos del estudio Portugués. La utilización de la asociación de metformina con sulfonilureas (9.1%) y con glitazonas (13.6%) fue más elevada, todavía ningún paciente utilizaba glitazona aisladamente, y solo 2.3% administraba antidiabéticos no-sulfonilureas. Los resultados del grupo control son similares con relación a la distribución de los medicamentos para la diabetes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes utilizaba mayoritariamente la asociación de metformina con inhibidores de la DPP4 (48.8%) o metformina (25.6%). Con relación a la utilización de insulina, en el grupo intervención, 18.2% de los pacientes utilizaba insulina lenta, 13.6% insulina mezcla y solo 9.1% administraba insulina rápida. Contrariamente, en el grupo control, 27.9% de los pacientes utilizaba insulina mezcla, 11.6% insulina lenta y solo 4.7% insulina rápida. Los resultados del informe Portugués no pueden ser comparados, una vez que se relacionan con el consumo nacional, y las insulinas son medicamentos que pueden ser compartidos en los pacientes diabéticos tipo 1. La necesidad de insulina en los pacientes diabéticos tipo 2 ocurre por disminución de la función de las células β del páncreas, lo que hace que los pacientes tengan la necesidad de administrar insulina, normalmente insulina lenta (basal). Incluso, con el desarrollo de la enfermedad, muchas veces, el páncreas agota su capacidad de

producción de insulina, y el paciente se queda dependiente de la administración de este medicamento⁽⁷¹⁰⁾.

Con relación al valor de la complejidad de la farmacoterapia, inicialmente, en el grupo control el valor fue de 14.55 ± 6.16 , con un mínimo de 7 y un máximo de 32. En el grupo intervención el valor medio fue relativamente más elevado (complejidad = 16.57 ± 8.39), con un mínimo de 6 y un máximo de 46. Al final del estudio se han verificado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0.05$), aunque en ambos se han observado disminuciones en el valor de la complejidad de la farmacoterapia. En el grupo control, al final, el número de medicamentos medio por paciente se ha mantenido casi inalterado (5.56 ± 2.86 medicamentos), tal como el porcentaje de pacientes clasificados como polimedicados, y el valor de la complejidad de la farmacoterapia (complejidad = 13.77 ± 6.23). Los resultados finales, comparativamente a los resultados iniciales, han demostrado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), aunque con un pequeño impacto. Ya en el grupo intervención, el número promedio de medicamentos por paciente ha disminuido casi en un medicamento (5.98 ± 2.68 medicamentos), y el valor de la complejidad también ha presentado una disminución significativa (complejidad = 14.0 ± 6.93), tal como el porcentaje de pacientes polimedicados (79.5%). La disminución en el valor de la complejidad se ha revelado significativa ($p < 0.05$) con un impacto medio ($|d| = 0.528$). Es decir que, con la intervención realizada fue posible disminuir la complejidad de la farmacoterapia de gran parte de los pacientes, comparativamente al grupo control. El porcentaje de pacientes polimedicados también ha disminuido comparativamente con el inicio del estudio, siendo menor que el porcentaje en el grupo control. La evaluación de la complejidad de la farmacoterapia de pacientes diabéticos no es muy común. Pocos estudios han considerado su evaluación en estos pacientes, aunque esto sea un factor que puede influir en la adherencia a los tratamientos⁽⁵⁴²⁾. Normalmente, la complejidad de la farmacoterapia esta también relacionada con la polimedicación, que en pacientes mayores es un problema adicional, ya que las alteraciones farmacocinéticas de estos pacientes hacen que la probabilidad de reacciones adversas o de toxicidad sea más elevada, así como las posibles interacciones. Por este motivo, programas de gestión de la farmacoterapia, de revisión de la farmacoterapia y de

educación a los pacientes son fundamentales⁽⁷¹¹⁾. Los resultados de los estudios realizados para evaluar la complejidad de la farmacoterapia presentan valores de complejidad relativamente elevados para pacientes mayores en general. En Portugal, un estudio realizado en pacientes mayores institucionalizados (n=415), con una edad media de 83.9 ± 6.6 años, ha revelado una complejidad de la farmacoterapia de 18.2 ± 9.6 , y una prevalencia de polimedicación de 77% (5 o más medicamentos)⁽⁷¹²⁾. Considerando solamente los pacientes diabéticos, la complejidad se mantiene elevada, pero los resultados de los estudios son diferentes. Libby y colaboradores (2013) han realizado un estudio retrospectivo en el Hospital de Colorado Anschutz (Estados Unidos), y han observado que solo 15% de los pacientes diabéticos tenían prescritos entre 1 y 5 medicamentos, revelando una elevada polimedicación entre los individuos⁽⁷¹³⁾, tal como nosotros. Además, la complejidad de la farmacoterapia se ha revelado mucho más elevada que en nuestro estudio (complejidad = 22.98), tal como el número promedio de medicamentos por paciente (10.4 medicamentos)⁽⁷¹³⁾. Con el objetivo de evaluar y comprar la complejidad de la farmacoterapia en pacientes con diabetes y/o hipertensión no controlados, Retting, Wood y Hirsch (2013) han realizado un estudio retrospectivo, donde han incluido 208 pacientes (85 pacientes con HTA, 60 con diabetes y 61 con las dos patologías). Comparativamente, el valor promedio de la complejidad fue más elevado para los pacientes diabéticos (complejidad=8.0), que para los pacientes hipertensos (complejidad=3.0). Incluso, en pacientes con las dos patologías, la complejidad fue mucho más elevada (complejidad=13.0)⁽⁷¹⁴⁾. Este valor de la complejidad está mucho más cerca del valor obtenido en nuestro estudio, y en realidad, 93% de los pacientes que han integrado el estudio presentaban diagnóstico también de HTA, lo que puede contribuir en el aumento de la complejidad de la farmacoterapia. Tras una intervención farmacéutica de gestión y educación terapéutica, fue posible observar una disminución estadísticamente significativa en la complejidad de la farmacoterapia ($p < 0.05$), comparativamente con el grupo control, bien como una reducción en el número de medicamentos por paciente. Pocos estudios de intervención farmacéutica han evaluado el impacto de la intervención en la complejidad de la farmacoterapia de los pacientes. Sin embargo, este factor puede reflejarse en la vida de los pacientes, ya que se encuentra también relacionado con el número de medicamentos, y consecuentemente con las interacciones

medicamentosas, aumentada en pacientes mayores, y con la posibilidad de no-adherencia^(542, 715). Así, la evaluación de la complejidad y la tentativa de su disminución pueden ser un buen enfoque en trabajos de intervención farmacéutica. Un ensayo controlado, durante 1 año, realizado en 6 farmacias comunitarias en Brasil, con el objetivo de evaluar el efecto de un programa de seguimiento farmacoterapéutico en el control de pacientes diabéticos (n=96 paciente), ha tenido en cuenta el factor de la complejidad de la farmacoterapia. Al inicio del estudio, en el grupo intervención (n=50), el valor de la complejidad fue de 15.5 ± 7.8 , disminuyendo 1.2 ± 5.9 unidades al final de estudio⁽⁷¹⁶⁾. Además este resultado no se reveló estadísticamente significativo ($p > 0.05$), contrariamente a los nuestros. El valor de la complejidad obtenido fue muy similar al de nuestro estudio, aunque el número de medicamentos por paciente fue un poco menor (4.5 medicamento al inicio; 4.0 medicamentos al final)⁽⁷¹⁶⁾. Esto puede deberse a la edad de los pacientes (58.5 ± 10.3 años) y al número de comorbilidades presentes en los pacientes. La disminución obtenida en la complejidad fue menor y no significativa, comparativamente con nuestro estudio.

El hecho de que nuestro estudio haya sido desarrollado en una clínica médica especializada, donde existe una comunicación entre todos los profesionales de salud y una plantilla de información y discusión de decisiones terapéuticas, podría ser un factor determinante en las alteraciones de la farmacoterapia, en el número de medicamentos por pacientes y en la disminución de la complejidad del régimen farmacoterapéutico. El acceso al médico prescriptor y a todo un equipo multidisciplinar permite que todo el proceso de cuidado al paciente sea más efectivo.

Capítulo 6

Conclusiones

Conclusão

Depois de realizado o estudo e considerando o objetivo inicialmente proposto, podemos concluir que uma intervenção farmacêutica domiciliária de gestão da farmacoterapia e de educação terapêutica individualizada de pacientes idosos diabéticos tipo 2:

1. Permitiu controlar os parâmetros cardiometabólicos dos pacientes, principalmente o perfil glicêmico e, em particular, a glicemia em jejum. Este parâmetro apresentou uma diminuição média de 50.16mg/dL nos pacientes intervencionados;
2. Promoveu o aumento do conhecimento dos pacientes em relação aos seus medicamentos: 45.4% dos pacientes reportaram um conhecimento “muito bom” e 42.9% um conhecimento “excelente”, quando inicialmente os valores eram de 19.0% e 4.8%, respectivamente; e em relação à gestão das crises hiperglicêmicas: 59.5% indicaram um conhecimento “excelente” ao final da intervenção, onde inicialmente apenas 4.8% o classificaram da mesma forma;
3. Melhorou a adesão aos autocuidados, aumentando a prática de exercício físico de 2 para 4 dias por semana, e a adesão a uma alimentação adequada à sua condição clínica, com a diminuição significativa do consumo de pão às refeições principais (almoço e jantar) e o consumo de alimentos doces;
4. Conseguiu diminuir a complexidade da farmacoterapia em 2.57 pontos da escala de medida, e o número total de medicamentos em aproximadamente 1 medicamento por paciente;
5. Permitiu aumentar a adesão à farmacoterapia, principalmente a adesão não intencional, como o esquecimento de tomar os medicamentos, com um aumento de 52.0% dos pacientes que não se esqueciam de tomar os medicamentos, ou o descuido com o horário da sua administração, onde se

registou um aumento de 38.7% dos pacientes que deixaram de ser descuidados com a hora de tomar os seus medicamentos.

Estas observações permitem concluir que a intervenção farmacêutica domiciliária de pacientes diabéticos tipo 2 idosos pode constituir uma ferramenta de enorme valor no controlo da patologia, na qualidade de vida dos pacientes e num prognóstico mais favorável da patologia e das suas complicações, devendo ser considerada a sua aplicação a todos os pacientes que dela necessitem.

Conclusiones

Concluimos que la gestión de la farmacoterapia y la educación terapéutica individualizada de pacientes mayores diabéticos tipo 2, realizada mediante una intervención farmacéutica domiciliaria:

1. Permitió controlar los parámetros cardiometabólicos de los pacientes, principalmente el perfil glucémico y la glucemia en ayunas, que disminuyó una media de 50.16mg/dL, entre los pacientes intervenidos.
2. Promovió el aumento del conocimiento de los pacientes con relación a sus medicamentos, donde un 42.9% de pacientes declararon conocimiento “excelente”, frente a un 4.8%, inicial y un aumento del conocimiento del manejo de las crisis hiperglucémicas, donde un 59.5% indicaron tener un conocimiento “muy bueno”, con respecto al 4.8% inicial.
3. Mejoró la adherencia a los auto-cuidados, incrementando la práctica de ejercicio físico de 2 a 4 días por semana, y la adherencia a una alimentación adecuada a su condición clínica, con una disminución significativa en el consumo de pan con las comidas y en el consumo de dulces.
4. Consiguió disminuir la complejidad de la farmacoterapia en 2.57 puntos en la escala de medida, y el número total de medicamentos en aproximadamente 1 medicamento por paciente.
5. Permitió aumentar la adherencia a la farmacoterapia, principalmente la adherencia no intencional, con un aumento de un 52.0% de los pacientes que no olvidaron tomar su medicación, o el descuido en el horario de su administración, donde se consiguió un valor de mejora de un 38.7%.

Por todo ello, se puede concluir que la intervención farmacéutica domiciliaria de los pacientes mayores diabéticos tipo 2, constituye una herramienta de gran valor

en el control de la enfermedad, en la calidad de vida de los pacientes y en la obtención de un mejor pronóstico de la enfermedad y sus complicaciones, debiendo considerarse su aplicación a todos los pacientes que lo necesiten.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement 1):S67-S74.
2. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation Brussels. 2012. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>.
3. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID: Federación Internacional de Diabetes; 2013. Available from: www.idf.org/diabetesatlas.
4. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311-21.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
6. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas de la FID: International Diabetes Federation; 2012. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_ES.pdf.
7. Ramachandran A, Snehalatha C, Baskar A, Mary S, Kumar C, Selvam S, et al. Temporal changes in prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance associated with life-style transition occurring in the rural population in India. *Diabetologia*. 2004;47(5):860-5.
8. Gardete Correia L, Boavida José M, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Dores J, Sequeira Duarte J, et al. Factos e Números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Lisboa.2014.
9. Pina e Brito C. Resultados preliminares do estudo de prevalência da diabetes em Portugal (PREVADIAB-2009). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2009;4(2):88-90.
10. Gardete Correia L, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Dores J, Sequeira Duarte J, et al. Diabetes: Factos e Números 2012 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa.2013.
11. Stumvoll M, Goldstein B, van Haeften T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
12. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2010;204(1):1-11.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement 1):S67-S74.
14. Cheng D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:29.
15. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1):S5-S20.
16. Sikaris K. The Correlation of Hemoglobin A1c to Blood Glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):429-38.
17. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
18. World Health Organization, editor. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation.2011.
19. Adamska E, Waszczeniuk M, Gościak J, Golonko A, Wilk J, Pliszka J, et al. The usefulness of glycated hemoglobin A1c (HbA1c) for identifying dysglycemic states in individuals without previously diagnosed diabetes. *Advances in Medical Sciences*.2012. p. 296.
20. Cnop M, Welsh N, Jonas JC, Jorns A, Lenzen S, Eizirik DL. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S97-107.

21. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981-90.
22. Donath MY, Boni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Halban PA, Ehses JA. Cytokine production by islets in health and diabetes: cellular origin, regulation and function. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(5):261-7.
23. Mandrup-Poulsen T. Type 2 diabetes mellitus: a metabolic autoinflammatory disease. *Dermatol Clin.* 2013;31(3):495-506.
24. Velloso LA, Eizirik DL, Cnop M. Type 2 diabetes mellitus-an autoimmune disease? *Nat Rev Endocrinol.* [Perspectives]. 2013;advance online publication.
25. Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68(Suppl 1):S10-S21.
26. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345(11):790-7.
27. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2522-5.
28. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2(1):5.
29. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):911-22.
30. Pereira M, Kartashov A, Ebbeling C, Van Horn L, Slattery M, Jacobs DJ, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet.* 2005;365(9453):36-42.
31. Bloomgarden ZT. Developments in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2006;29(1):161-7.
32. American Diabetes Association. Physical Activity/Exercise and Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(suppl 1):s58-s62.
33. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006 June 1, 2006;29(6):1433-8.
34. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab.* 2005;31 Spec No 2:5S27-5S34.
35. Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, Morley JE. Insulin resistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2369-73.
36. Gong Z, Muzumdar RH. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:320482.
37. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med.* 2002;17(9):717-20.
38. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicennati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *J Nutr Metab.* 2012;2012:525093.
39. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18(6):774-800.
40. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes. What is the cause and effect? *Diabetes Care.* 2004;27(9):2253-9.
41. Bloomgarden ZT. Insulin resistance, Dyslipidemia, and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2164-70.
42. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract End Met.* [10.1038/ncpendmet1066]. 2009;5(3):150-9.

43. Mullican DR, Lorenzo C, Haffner SM. Is prehypertension a risk factor for the development of type II diabetes mellitus? *Diabetes Care*. 2009;published ahead of print July 23.
44. Everett CJ, Frithsen IL. Evidence that prehypertension is a risk factor for Type 2 diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(3):335-7.
45. Stahl CH, Novak M, Lappas G, Wilhelmsen L, Bjorck L, Hansson PO, et al. High-normal blood pressure and long-term risk of type 2 diabetes: 35-year prospective population based cohort study of men. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:89.
46. Suárez MMS, Anesto JB, Vigoa AV, Hernández DG, Puig MEL. Factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med* 2003;42(2):15-22.
47. Wei GS, Coady SA, Goff DC, Jr., Brancati FL, Levy D, Selvin E, et al. Blood pressure and the risk of developing diabetes in african americans and whites: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):873-9.
48. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.
49. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(2):103-13.
50. Sivaraman SC, Vinnamala S, Jenkins D. Gestational diabetes and future risk of diabetes. *J Clin Med Res*. 2013;5(2):92-6.
51. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the pima indians: Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1990;6(1):1-27.
52. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM-lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Rev*. 1990;6(2):91-124.
53. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Minorities in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(3):221-32.
54. Pan XR, Yang WY, Li GW, Liu J. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group. *Diabetes Care*. 1997 Nov;20(11):1664-9.
55. Acton KJ, Burrows NR, Moore K, Querec L, Geiss LS, Engelgau MM. Trends in diabetes prevalence among American Indian and Alaska native children, adolescents, and young adults. *Am J Public Health*. 2002;92(9):1485-90.
56. McNeely MJ, Boyko EJ. Type 2 Diabetes Prevalence in Asian Americans: Results of a national health survey. *Diabetes Care*. 2004;27(1):66-9.
57. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, et al. Increasing prevalence of Type 2 diabetes mellitus in all ethnic groups in Mauritius. *Diabet Med*. 2005;22(1):61-8.
58. Joshy G, Porter T, Le Lievre C, Lane J, Williams M, Lawrenson R. Prevalence of diabetes in New Zealand general practice: the influence of ethnicity and social deprivation. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2009;63(5):386-90.
59. Magliano DJ, Söderberg S, Zimmet PZ, Chen L, Joonas N, Kowlessur S, et al. Explaining the Increase of Diabetes Prevalence and Plasma Glucose in Mauritius. *Diabetes Care*. 2012;35(1):87-91.
60. King GL, McNeely MJ, Thorpe LE, Mau ML, Ko J, Liu LL, et al. Understanding and addressing unique needs of diabetes in Asian Americans, native Hawaiians, and Pacific Islanders. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1181-8.
61. Hsu WC, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kanaya A, Karmally W, Karter A, et al. Pathophysiologic differences among Asians, native Hawaiians, and other Pacific Islanders and treatment implications. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1189-98.
62. Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA. Obesity and heredity in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol*. 1989;130(1):112-21.

63. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.
64. Papazafiriopoulou A, Sotiropoulos A, Skliros E, Kardara M, Kokolaki A, Apostolou O, et al. Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*. 2009;9(1):12.
65. Abbasi A, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, van der AD, et al. Maternal and paternal transmission of type 2 diabetes: influence of diet, lifestyle and adiposity. *J Intern Med*. 2011;270(4):388-96.
66. Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO, Mohammad AG, DeFronzo RA. Parental transmission of type 2 diabetes mellitus in a highly endogamous population. *World J Diabetes*. 2013;4(2):40-6.
67. Wikner C, Gigante B, Hellenius ML, de Faire U, Leander K. The risk of type 2 diabetes in men is synergistically affected by parental history of diabetes and overweight. *PLoS One*. 2013;8(4):e61763.
68. Mahler RJ, Adler ML. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1165-71.
69. American Diabetes Association.. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement 1):S11-S66.
70. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland. 2006.
71. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19(9):708-23.
72. Rhee SY, Woo JT. The prediabetic period: review of clinical aspects. *Diabetes Metab J*. 2011;35(2):107-16.
73. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-12.
74. Alberti KG. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 1996;13(11):927-37.
75. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia*. 1997;40(6):680-6.
76. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
77. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
78. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44:121-31.
79. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
80. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-94.
81. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89-94.
82. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev*. 1992;13(3):415-31.
83. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. 2003;52(3):581-7.
84. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S151-6.

85. Wallace TM, Matthews DR. Coefficient of failure: a methodology for examining longitudinal beta-cell function in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19(6):465-9.
86. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes*. 1989;38(12):1512-27.
87. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate Assessment of β -Cell Function: The Hyperbolic Correction. *Diabetes*. 2002;51(suppl 1):S212-S20.
88. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem*. 1991;266(8):4706-12.
89. Hebert LF, Jr., Daniels MC, Zhou J, Crook ED, Turner RL, Simmons ST, et al. Overexpression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in transgenic mice leads to insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;98(4):930-6.
90. Crook ED, Crenshaw G, Veerababu G, Singh LP. Overexpression of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase in rat-1 fibroblasts enhances glucose-mediated glycogen accumulation via suppression of glycogen phosphorylase activity. *Endocrinology*. 2000;141(6):1962-70.
91. Tang J, Neidigh JL, Cooksey RC, McClain DA. Transgenic mice with increased hexosamine flux specifically targeted to beta-cells exhibit hyperinsulinemia and peripheral insulin resistance. *Diabetes*. 2000;49(9):1492-9.
92. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999;42(3):351-7.
93. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Increased Monocytic Activity and Biomarkers of Inflammation in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(3):774-9.
94. Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, Hwang DH, Jialal I. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation. *Diabetes*. 2008;57(11):3090-8.
95. Hirabara SM, Gorjao R, Vinolo MA, Rodrigues AC, Nachbar RT, Curi R. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:379024.
96. Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol*. 1997;272(5 Pt 1):E935-40.
97. Tirosh A, Rudich A, Potashnik R, Bashan N. Oxidative stress impairs insulin but not platelet-derived growth factor signalling in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem J*. 2001;355(Pt 3):757-63.
98. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):993-9.
99. Chen KS, Heydrick SJ, Brown ML, Friel JC, Ruderman NB. Insulin increases a biochemically distinct pool of diacylglycerol in the rat soleus muscle. *Am J Physiol*. 1994;266(3 Pt 1):E479-85.
100. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1999;103(7):931-43.
101. Kato S, Ishida H, Tsuura Y, Tsuji K, Nishimura M, Horie M, et al. Alterations in basal and glucose-stimulated voltage-dependent Ca^{2+} channel activities in pancreatic beta cells of non-insulin-dependent diabetes mellitus GK rats. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2417-25.
102. Roe MW, Worley JF, Tokuyama Y, Philipson LH, Sturis J, Tang J, et al. NIDDM is associated with loss of pancreatic beta-cell L-type Ca^{2+} channel activity. *Am J Physiol*. 1996;270(1 Pt 1):E133-40.
103. Iwashima Y, Abiko A, Ushikubi F, Hata A, Kaku K, Sano H, et al. Downregulation of the voltage-dependent calcium channel (VDCC) beta-subunit mRNAs in pancreatic islets of type 2 diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):923-32.

104. Giaccari A, Sorice G, Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes - mechanisms and potentials for treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(5):365-77.
105. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U, Masini M, Marselli L. The pancreatic beta cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:288-309.
106. McCord EC, Brandenburg C. Beliefs and attitudes of persons with diabetes. *Fam Med.* 1995;27(4):267-71.
107. Marchetti P, Del Prato S, Lupi R, Del Guerra S. The pancreatic beta-cell in human Type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16 Suppl 1:S3-6.
108. Marchetti P, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Marselli L, Boggi U. The beta-cell in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2010;654:501-14.
109. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor-a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):89-109.
110. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia.* 1999;42(8):903-19.
111. MacDonald PE, Joseph JW, Rorsman P. Glucose-sensing mechanisms in pancreatic beta-cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360(1464):2211-25.
112. Liang Y, Matschinsky FM. Mechanisms of action of nonglucose insulin secretagogues. *Annu Rev Nutr.* 1994;14:59-81.
113. Straub SG, Sharp GW. Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(6):451-63.
114. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):972-9.
115. Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia.* 2004;47(2):170-84.
116. White MF. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol Cell Biochem.* 1998;182(1-2):3-11.
117. Giovannone B, Scadaferri ML, Federici M, Porzio O, Lauro D, Fusco A, et al. Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(6):434-41.
118. Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(4):E581-91.
119. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag B 3rd, Johnson RS, et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature.* 1994;372(6502):186-90.
120. Withers DJ, White M. Perspective: The insulin signaling system-a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology.* 2000;141(6):1917-21.
121. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature.* 1998;391(6670):900-4.
122. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(3):E413-22.
123. Brady MJ. IRS2 takes center stage in the development of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2004;114(7):886-8.
124. Fantin VR, Wang Q, Lienhard GE, Keller SR. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(1):E127-33.

125. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665-8.
126. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araujo EP, Guimaraes RB, Telles MM, Torsoni M, et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia*. 2003;46(12):1629-40.
127. Gerich JE. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes Mellitus: Impaired Insulin Secretion versus Impaired Insulin Sensitivity. *Endocrine Reviews*. 1998;19(4):491-503.
128. van Haeften TW, Pimenta W, Mitrakou A, Korytkowski M, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, et al. Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S265-70.
129. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A, et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1909-14.
130. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130-9.
131. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*. 2000;21(6):585-618.
132. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006;55(12):3536-49.
133. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(3):619-24.
134. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1999;48(11):2197-203.
135. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994;37(10):1025-35.
136. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(5):633-8.
137. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75(3):473-86.
138. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:37.
139. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
140. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.
141. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(1):3-10.
142. Boden G. Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2001;7(1):44-51.
143. Danforth E, Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet*. 2000;26(1):13.
144. Machann J, Haring H, Schick F, Stumvoll M. Intramyocellular lipids and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(4):239-48.

145. Muoio DM. Revisiting the connection between intramyocellular lipids and insulin resistance: a long and winding road. *Diabetologia*. 2012;55(10):2551-4.
146. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023-8.
147. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135(1):122-30.
148. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell*. 2000;6(1):87-97.
149. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell*. 1999;96(3):329-39.
150. Bruning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Horsch D, Accili D, et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell*. 1998;2(5):559-69.
151. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended Longevity in Mice Lacking the Insulin Receptor in Adipose Tissue. *Science*. 2003;299(5606):572-4.
152. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet*. 2012;90(3):410-25.
153. Jain P, Vig S, Datta M, Jindal D, Mathur AK, Mathur SK, et al. Systems biology approach reveals genome to phenome correlation in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(1):e53522.
154. Qi Q, Hu FB. Genetics of type 2 diabetes in European populations. *J Diabetes*. 2012 Sep;4(3):203-12.
155. Ho MM, Yoganathan P, Chu KY, Karunakaran S, Johnson JD, Clee SM. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genet*. 2013;14:10.
156. Nogueira TC, Paula FM, Villate O, Colli ML, Moura RF, Cunha DA, et al. GLIS3, a Susceptibility Gene for Type 1 and Type 2 Diabetes, Modulates Pancreatic Beta Cell Apoptosis via Regulation of a Splice Variant of the BH3-Only Protein Bim. *PLoS Genet*. 2013;9(5):e1003532.
157. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378(9786):169-81.
158. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514-20.
159. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
160. Nambi V, Hoogwerf BJ, Sprecher DL. A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(12):985-9.
161. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):351-75, table of contents.
162. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J*. 2007;28(7):857-64.
163. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.

164. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
165. Alebiosu CO, Odusan BO. Metabolic syndrome in subjects with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(6):817-21.
166. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
167. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102(2):179-84.
168. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care*. 2004;27(4):1011-2.
169. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
170. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
171. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2001.
172. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(3):237-52.
173. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
174. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3153-9.
175. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):8-13.
176. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93(2):136-41.
177. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
178. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-76.
179. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-81.
180. Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2701-7.
181. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24(5):451-63.

182. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(7):646-53.
183. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *International Journal of Clinical Practice*. 2008;62(9):1391-6.
184. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *European Heart Journal Supplements*. 2006;8(suppl B):B20-B5.
185. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
186. Gu K, Cowie CC, Harris M. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1138-45.
187. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
188. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-8.
189. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901-7.
190. Tuomilehto J, Rastenyte D, Qiao Q, Jakovljevic D. Epidemiology of Macrovascular Disease and Hypertension in Diabetes Mellitus. In: De Frozo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. p. 1245-70.
191. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990;33(7):407-10.
192. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1991;34(9):655-61.
193. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
194. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K, et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004;47(12):2118-28.
195. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
196. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2630-3.
197. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
198. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
199. O'Connor PJ, Ismail-Beigi F. Near-Normalization of Glucose and Microvascular Diabetes Complications: Data from ACCORD and ADVANCE. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(1):17-26.

200. Piga R, Naito Y, Kokura S, Handa O, Yoshikawa T. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2007;193(2):328-34.
201. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*. 1994;269(13):9889-97.
202. Beriault DR, Werstuck GH. The role of glucosamine-induced ER stress in diabetic atherogenesis. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:187018.
203. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *Clinical Diabetes*. 2003;21(4):186-7.
204. Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):233-45.
205. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest*. 1994;94(2):771-8.
206. McSorley PT, Young IS, McEneny J, Fee H, McCance DR. Susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation and circulating cell adhesion molecules in young healthy adult offspring of parents with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004;53(6):755-9.
207. Wells-Knecht MC, Lyons TJ, McCance DR, Thorpe SR, Baynes JW. Age-dependent increase in ortho-tyrosine and methionine sulfoxide in human skin collagen is not accelerated in diabetes. Evidence against a generalized increase in oxidative stress in diabetes. *J Clin Invest*. 1997;100(4):839-46.
208. Pennathur S, Heinecke JW. Mechanisms for oxidative stress in diabetic cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(7):955-69.
209. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1993;36(11):1175-84.
210. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27(1):63-8.
211. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hörmann A, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*. 1996;39(12):1540-5.
212. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(8):1354-9.
213. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
214. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
215. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316(7134):823-8.
216. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42551.
217. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.

218. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
219. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidemia. *Am J Med*. 1994;96(6A):25S-31S.
220. Vergès BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab*. 1999;25 (Suppl 3):32-40.
221. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, Hammar N, Alberti KG, Eliasson M, et al. Blood lipid levels in relation to glucose status in European men and women without a prior history of diabetes: the DECODE Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(3):364-77.
222. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(6):544-52.
223. Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):965-71.
224. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16.
225. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
226. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300(18):2142-52.
227. Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Benn M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol*. 2011;69(4):628-34.
228. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation*. 2004;109(8):1022-8.
229. Ting HJ, Stice JP, Schaff UY, Hui DY, Rutledge JC, Knowlton AA, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res*. 2007;100(3):381-90.
230. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*. 2003;52(2):453-62.
231. Irving BA, Nair KS, Srinivasan M. Effects of insulin sensitivity, body composition, and fitness on lipoprotein particle sizes and concentrations determined by nuclear magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E713-8.
232. Goff DC Jr., D'Agostino RB Jr., Haffner SM, Otvos JD. Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism*. 2005;54(2):264-70.
233. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1991-7.
234. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Strokes ES, Kuivenhoven JA, Otvos JD, Wareham NJ, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):547-53.
235. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(9):1846-55.

236. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2513-9.
237. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(9):2226-33.
238. Mazzone T. HDL cholesterol and atherosclerosis. *Lancet*. 2007;370(9582):107-8.
239. de la Llera-Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, Byrne M, Joshi MR, Nguyen V, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):390-4.
240. Asztalos BF, de la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ, Rothblat GH. Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res*. 2005;46(10):2246-53.
241. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*. 2006;113(21):2548-55.
242. Feng H, Li XA. Dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(2):156-62.
243. Stults B, Jones RE. Management of Hypertension in Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2006;19(1):25-31.
244. Duarte R, Silva Nunes J, Dorez J, Rodrigues E, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida. SPD National Guidelines for the Treatment of Hiperglicemia in Type 2 Diabetes – Abridged Version. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013;8(1):30-41.
245. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement 1):S11-S66.
246. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S14-S80.
247. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
248. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
249. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
250. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
251. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
252. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-9.
253. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
254. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.

255. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20(4):614-20.
256. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
257. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.
258. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
259. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-S61.
260. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 January 1, 2004;27(suppl 1):s72-s3.
261. Colwell J. Aspirin Therapy in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care*. 1997;20:1767-71.
262. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(6):625-8.
263. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;136(2):157-60.
264. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
265. Wiernsperger NF, Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6S77-87.
266. Juutilainen A, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007;30(2):292-9.
267. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett ARR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1742-6.
268. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;13(1):1-11.
269. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13(6):610-30.
270. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
271. Dormandy JA, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32(3):187-202.
272. Pugliese G. Do advanced glycation end products contribute to the development of long-term diabetic complications? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(7):457-60.
273. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2007;(106):S49-53.
274. Clarke M, Dodson PM. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):573-86.

275. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2653-64.
276. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007;24(2):137-44.
277. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of visual impairment and selected eye diseases among persons aged ≥ 50 years with and without diabetes-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(45):1069-71.
278. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
279. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S79-83.
280. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA*. 2006;296(4):421-6.
281. Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, Bennett PH, RG. N. Predictive power of sequential measures of albuminuria for progression to ESRD or death in Pima Indians with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):759-66.
282. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
283. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-68.
284. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):947-53.
285. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112(5):799-805.
286. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
287. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15(7):815-9.
288. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
289. Bloomgarden ZT. Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):616-21.
290. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
291. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
292. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2009;27(1):4-16.
293. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1744-66.

294. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(5):687-94.
295. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):805-22, viii.
296. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282(15):1433-9.
297. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(3):744-52.
298. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1433-8.
299. Fonseca VA, Kulkarni KD. Management of type 2 diabetes: oral agents, insulin, and injectables. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(4 Suppl 1):S29-33.
300. Garber AJ. Incretin therapy-present and future. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):307-22.
301. Bosi E, Lucotti P, Setola E, Monti L, Piatti PM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82(Suppl 2):S102-7.
302. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):350-9.
303. Tian YA, Johnson G, Ashcroft SJ. Sulfonylureas enhance exocytosis from pancreatic beta-cells by a mechanism that does not involve direct activation of protein kinase C. *Diabetes*. 1998;47(11):1722-6.
304. Fu AZ, Qiu Y, Davies MJ, Engel SS. Initial sulfonylurea use and subsequent insulin therapy in older subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2012;3(1):12.
305. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
306. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care*. 1997;20(4):597-606.
307. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:636-41.
308. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.
309. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde-IP / Ministério de Saúde. *Prontuário Terapêutico 11*. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde-IP / Ministério de Saúde, editors. Lisboa: INFARMED; 2013.
310. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15(6):737-54.
311. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2948-61.
312. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:511-21.
313. Kenny C. When hypoglycemia is not obvious: Diagnosing and treating under-recognized and undisclosed hypoglycemia. *Primary Care Diabetes*. 2014;8(1):3-11.

314. Fowler MJ. Diabetes treatment, part 2: oral agents for glycemic management. *Clinical Diabetes*. 2007;25(4):131-4.
315. Füchtenbusch M, Standl E, H. S. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(3):151-63.
316. Moreno Pérez O, Picó Alfonso A, Revert Marrahí P, Martínez Fuster S. Glinidas. Revisión de su uso terapéutico en la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*. 2008;55(Suppl 2):26-33.
317. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2000;17(5):411-25.
318. Ripudaman S. Hundal, Martin Krssak, Sylvie Dufour, Didier Laurent, Vincent Lebon, Visvanathan Chandramouli, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(12):2063-9
319. Inzucchi SE MD, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998;338(13):867-72.
320. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253-70.
321. Clifford J. Baley, Robert C. Turner. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):547-79.
322. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia: A nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2086-91.
323. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181.
324. Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GAM, Leite C, Fischer LM, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011;57:46-9.
325. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP, Jr. Association of biochemical B(1)(2) deficiency with metformin therapy and vitamin B(1)(2) supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327-33.
326. Evatt ML, Terry PD, Ziegler TR, Oakley GP. Association between vitamin B12-containing supplement consumption and prevalence of biochemically defined B12 deficiency in adults in NHANES III (third national health and nutrition examination survey). *Public Health Nutr*. 2010;13(1):25-31.
327. Obeid R. Metformin Causing Vitamin B12 Deficiency: A Guilty Verdict Without Sufficient Evidence. *Diabetes Care*. 2014;37(2):e22-e3.
328. Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, Fujita Y, Honjo J, Shimizu N, et al. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1alpha expression and oxygen metabolism. *Diabetes*. 2011;60(3):981-92.
329. Diabetes Prevention Program Research Group. Reducion in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intevention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
330. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18.
331. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23(11):1605-11.
332. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy Is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):280-8.
333. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market. London: European Medicines Agency. 2010 Contract No.: EMA/585784/2010.

334. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1191-201.
335. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411-8.
336. Gegick CG AM. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice. *Endocr Pract* 2001;7(3):162-9.
337. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2011;342:d1309.
338. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic Effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):61-71.
339. Schwartz AV. TZDs and Bone: A Review of the Recent Clinical Evidence. *PPAR Research*. 2008;2008.
340. Dixit A, Pandey P. Rosiglitazone and pioglitazone. Beware fractures. *BMJ*. 2009;339:b3957.
341. Wilson C. Bone: Thiazolidinediones increase fracture risk. *Nat Rev Endocrinol*. [10.1038/nrendo.2009.205]. 2009;5(12):641-.
342. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1395-402.
343. Aubert RE, Herrera V, Chen W, Haffner SM, Pendergrass M. Rosiglitazone and pioglitazone increase fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(8):716-21.
344. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE. Pioglitazone 026 Study Group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2001;12(5):413-23.
345. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. Benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics. London: European Medicines Agency,2011 Contract No.: EMA/CHMP/568262/2011.
346. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of pioglitazone-containing medicines (Actos, Glustin, Competact, Glubrava and Tandemact). Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. London: European Medicines Agency,2011 Contract No.: EMA/CHMP/562496/2011.
347. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-85.
348. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One*. 2013;8(8):e71583.
349. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8.
350. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766-77.
351. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369-80.
352. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism*. 2013;62(7):922-34.
353. Park HK. Metformin and cancer in type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2013;37(2):113-6.
354. Verspohl EJ. Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Type 2 Diabetes. *Pharmacological Reviews*. 2012;64(2):188-237.

355. Göke B H-RC. The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14(Suppl 1):S31-S8.
356. Lebowitz HE. α -glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev.* 1998;6:132-45.
357. Hotta N KH, Sano T, Matsumae H, Yamada H, Kitazawa S, Sakamoto N,. Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabet Med.* 1993;10:134-8.
358. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:928-35.
359. Fischer S HM, Spengler M, Boehme K, Temelkova-Kurktschiev T,. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol.* 1998;35:34-40.
360. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290(4):486-94.
361. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29(1):46-52.
362. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409-39.
363. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3717-23.
364. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, JJ. H. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes.* 1995;44(9):1126-31.
365. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2929-40.
366. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):728-42.
367. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) - Bydureon, exenatide London: European Medicines Agency.2011 Contract No.: EMA/CHMP/103509/2011.
368. Unger J, Parkin C. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Differentiating the new medications. *Diab Ther.* 2011 2011/03/01;2(1):29-39.
369. Garber AJ. Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: A review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 2):S279-S84.
370. European Medicines Agency. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. No new concerns for GLP-1 therapies identified on the basis of available evidence. London: European Medicines Agency.2013 Contract No.: EMA/463027/2013.
371. Pinelli NR, Hurren KM. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):850-60.
372. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):194-205.
373. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):648-58.

374. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):501-14.
375. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(9):573-88.
376. Nisal K, Kela R, Khunti K, Davies MJ. Comparison of efficacy between incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *BMC Med*. 2012;10:152.
377. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):159-72.
378. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(1):103-9.
379. George RE, Joseph S. A review of newer treatment approaches for type-2 diabetes: Focusing safety and efficacy of incretin based therapy. *Saudi Pharmaceutical Journal*. (0).
380. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(2):153-75.
381. Nauck MA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2126-32.
382. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ [serial on the Internet]*. 2014; 348: Available from: Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2366>.
383. Davidson JA. Incretin-based therapies: focus on effects beyond glycemic control alone. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):221-38.
384. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3.
385. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *J Diabetes*. 2012;4(1):55-67.
386. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med*. 2013;6:877-95.
387. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):405-18.
388. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(5):1049-58.
389. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*. 2012;38(2):89-101.
390. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12(3):230-8.
391. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, et al. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2007;26:76-86.
392. Muhammad A, Abdul-Ghani, Luke Norton, Ralph A. DeFronzo. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2011;32(4):515-31.
393. Gorboulev V, Schurmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, et al. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*. 2012;61(1):187-96.

394. Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(2):G241-8.
395. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-42.
396. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-34.
397. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*. 2007 Aug(106):S27-35.
398. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(5):R1009-22.
399. White JR. Apple Trees to Sodium Glucose Co-Transporter Inhibitors: A Review of SGLT2 Inhibition. *Clinical Diabetes*. 2010;28(1):5-10.
400. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Invokana - canagliflozin. London European Medicines Agency 2013 Contract No.: EMA/CHMP/564958/2013.
401. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Forxiga - dapagliflozin. London: European Medicines Agency 2012 Contract No.: EMA/CHMP/259852/2012.
402. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Xigduo - dapagliflozin/metformin. London European Medicines Agency 2013 Contract No.: EMA/CHMP/703245/2013.
403. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Vokanamet - Canagliflozin/metformin. London: European Medicines Agency 2014 Contract No.: EMA/CHMP/90545/2014 – Corr(*). *It is proposed that Vokanamet be prescribed by physicians experienced in the treatment of type 2 diabetes.
404. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig*. 2014;5(3):265-75.
405. Liu J, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Renal Glucose Reabsorption in Humans? *Diabetes*. 2012;61(9):2199-204.
406. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2012;9(2):117-23.
407. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(2):140-51.
408. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):58.
409. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217-24.
410. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. [10.1038/nrendo.2011.243]. 2012;8(8):495-502.
411. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):372-82.
412. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clinical Diabetes*. 2014;32(1):4-11.

413. Brunetti L, Hermes-Desantis ER. The role of colesevelam hydrochloride in hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2010;44(7-8):1196-206.
414. Shomali M. Diabetes treatment in 2025: can scientific advances keep pace with prevalence? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(5):163-73.
415. Nwose OM, Jones MR. Atypical Mechanism of Glucose Modulation by Colesevelam in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:75-9.
416. Zarrinpar A, Loomba R. Review article: the emerging interplay among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(10):909-21.
417. Bays HE. Long-term (52-78 weeks) treatment with colesevelam HCl added to metformin therapy in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:125-34.
418. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(5):384-92.
419. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S244-50.
420. Sekhri K, Saha L. Colesevelam hydrochloride: A novel agent in patients with type 2 diabetes. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011;1(2):113-5.
421. Hansen M, Sonne DP, Mikkelsen KH, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Effect of bile acid sequestrants on glycaemic control: protocol for a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2012;2(6).
422. Zema MJ. Colesevelam hydrochloride: evidence for its use in the treatment of hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus with insights into mechanism of action. *Core Evid*. 2012;7:61-75.
423. Smushkin G, Sathananthan M, Piccinini F, Dalla Man C, Law JH, Cobelli C, et al. The effect of a bile acid sequestrant on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(4):1094-101.
424. Gavin JR, 3rd, Jones MR, Ford DM, Truitt KE. Safety and Efficacy of Colesevelam HCl in the Treatment of Elderly Patients. *Drugs Aging*. 2014;31(6):461-70.
425. Marrs JC. Glucose and low-density lipoprotein cholesterol lowering in elderly patients with type 2 diabetes: focus on combination therapy with colesevelam HCl. *Drugs Aging*. 2012;29(5):e1-e12.
426. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789-94.
427. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Chronic ventromedial hypothalamic infusion of norepinephrine and serotonin promotes insulin resistance and glucose intolerance. *Neuroendocrinology*. 1999;70(6):460-5.
428. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Association of the antidiabetic effects of bromocriptine with a shift in the daily rhythm of monoamine metabolism within the suprachiasmatic nuclei of the Syrian hamster. *Chronobiol Int*. 2000;17(2):155-72.
429. Cincotta AH, Meier AH. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care*. 1996;19(6):667-70.
430. Cincotta AH, Meier AH, Cincotta Jr M. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese Type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999;8(10):1683-707.
431. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1697-701.
432. Sando KR, Taylor J. Bromocriptine: its place in type 2 diabetes Tx. *J Fam Pract*. 2011;60(11):E1-5.

433. Scranton RE, Gaziano JM, Rutty D, Ezrokhi M, Cincotta A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr Disord* 2007;7:3.
434. Anderson M, Powell J, Campbell KM, Taylor JR. Optimal management of type 2 diabetes in patients with increased risk of hypoglycemia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:85-94.
435. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 3):S233-8.
436. Hoogwerf BJ, Doshi KB, D. D. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):355-62.
437. Piya MK, Tahrani AA, Barnett AH. Emerging treatment options for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;70(5):631-44.
438. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011;378(9786):182-97.
439. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269-73.
440. Rochester CD, Akiyode O. Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient. *World J Diabetes*. 2014;5(3):305-15.
441. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
442. Van den Berghe G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(Suppl 3):S3-S8.
443. Abaira C, Colwell JMD, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157(2):181-8.
444. Emanuele N, Azad N, Abaira C, Henderson W, Colwell J, Levin S, et al. Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins: Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 1998;158(22):2485-90.
445. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA*. 1997;278(20):1663-9.
446. Funnell MM, Anderson RM. MSJAMA: the problem with compliance in diabetes. *JAMA*. 2000;284(13):1709.
447. Hamaty M. Insulin treatment for type 2 diabetes: When to start, which to use. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78(5):332-42.
448. Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, Bagriaçik N, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1353-6
449. Daugherty KK. Review of Insulin Therapy. *Journal of Pharmacy Practice*. 2004;17(1):10-9.
450. Owens DR. New horizons--alternative routes for insulin therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(7):529-40.
451. Jeffrey S. Freeman. Insulin analog therapy: Improving the match with physiologic insulin secretion. *JAOA*. 2009;109(1):26-36.
452. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2011;84(2):183-90.
453. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clinical Medicine & Research*. 2008;6(2):54-67.

454. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
455. Mayfield JA, White RD. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician*. 2004 Aug 1;70(3):489-500.
456. Abrahamson MJ, Peters A. Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: an algorithm for basal-bolus therapy. *Ann Med*. 2012;44(8):836-46.
457. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med*. 2010;123(4):374:e9-18.
458. Cunningham GR. Diabetes and cardiovascular disease: what have we learned in 2012? *Tex Heart Inst J*. 2013;40(3):290-2.
459. Nickerson HD, Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):375-9.
460. Nolan JJ. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1247-9.
461. Paschou SA, Leslie RD. Personalizing guidelines for diabetes management: twilight or dawn of the expert? *BMC Med*. 2013;11:161.
462. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose control in type 2 diabetes--whose agenda? *Lancet*. 2011;377(9773):1220-2.
463. Branda ME, LeBlanc A, Shah ND, Tiedje K, Ruud K, Van Houten H, et al. Shared decision making for patients with type 2 diabetes: a randomized trial in primary care. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:301.
464. Wilkinson MJ, Nathan AG, Huang ES. Personalized decision support in type 2 diabetes mellitus: current evidence and future directions. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):205-12.
465. Thompson AM, Linnebur SA, Vande Griend JP, Saseen JJ. Glycemic targets and medication limitations for type 2 diabetes mellitus in the older adult. *Consult Pharm*. 2014;29(2):110-23.
466. Moghissi E. Management of type 2 diabetes mellitus in older patients: current and emerging treatment options. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):239-56.
467. Dardano A, Penno G, Del Prato S, Miccoli R. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(3):187-206.
468. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(4):223-9.
469. Muir A, Sanders L, Wilkinson W, Schmader K. Reducing medication regimen complexity. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(2):77-82.
470. Elliott RA. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):637-42.
471. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1369-76.
472. Ballentine NH. Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. *Crit Care Nurs Q*. 2008;31(1):40-5.
473. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging*. 1994;4(6):449-61.
474. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005;17(4):123-32.
475. Huang ES. Appropriate application of evidence to the care of elderly patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3(4):260-3.

476. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995;155(18):1949-56.
477. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care.* 2008;31(3):596-615.
478. Berger J. Economic and clinical impact of innovative pharmacy benefit designs in the management of diabetes pharmacotherapy. *Am J Manag Care.* 2007;13(Suppl 2):S55-8.
479. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001;38(6):666-71.
480. Roth MT, Moore CG, Ivey JL, Esserman DA, Campbell WH, Weinberger M. The quality of medication use in older adults: methods of a longitudinal study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008;6(4):220-33.
481. Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly : defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging.* 2005;22(7):559-69.
482. Silva AL, Ribeiro AQ, Klein CH, Acurcio FdA. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. *Cadernos de Saúde Pública.* 2012;28:1033-45.
483. Cramer JA. A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1218-24.
484. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging.* 2008;25(4):307-24.
485. Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging.* 2004;21(12):793-811.
486. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, et al. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004;2(1):36-43.
487. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(1):11-23.
488. Holroyd A, Vegsund B, Stephenson PH, Beuthin RE. Medication use in the context of everyday living as understood by seniors. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2012;7(10):11.
489. UK Prospective Diabetes Study Group. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res.* 1990;13(1):1-11.
490. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care.* 2012;35(Suppl 1):S11-S63.
491. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160):703-13.
492. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.* 1997;20(4):614-20.
493. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-93.
494. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
495. Durso SC. Using clinical guidelines designed for older adults with diabetes mellitus and complex health status. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2006;295(16):1935-40.
496. Laubscher T, Regier L, Bareham J. Diabetes in the frail elderly: individualization of glycemic management. *Can Fam Physician.* 2012;58(5):543-6.
497. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation Brussels, 2012. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>.

498. Huang ES, Basu A, Finch M, Frytak J, Manning W. The complexity of medication regimens and test ordering for patients with diabetes from 1995 to 2003. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1423-30.
499. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet.* 2007;370(9582):185-91.
500. Picking D, Younger N, Mitchell S, Delgoda R. The prevalence of herbal medicine home use and concomitant use with pharmaceutical medicines in Jamaica. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):305-11.
501. Consolini AE, Ragone MI. Patterns of self-medication with medicinal plants and related adverse events-a South American survey. *Curr Drug Saf.* 2010;5(4):333-41.
502. Zhang JX. Complexity of drug therapy and its implications for quality of diabetes care. *World J Diabetes.* 2011;2(7):105-7.
503. Kerr EA, Gerzoff RB, Krein SL, Selby JV, Piette JD, Curb JD, et al. Diabetes care quality in the Veterans Affairs Health Care System and commercial managed care: the TRIAD study. *Ann Intern Med.* 2004;141(4):272-81.
504. MacLean CD, Littenberg B, Kennedy AG. Limitations of diabetes pharmacotherapy: results from the Vermont Diabetes Information System study. *BMC Fam Pract.* 2006;7(50):50.
505. Nau DP, Garber MC, Herman WH. The intensification of drug therapy for diabetes and its complications: evidence from 2 HMOs. *Am J Manag Care.* 2004;10(2 Pt 2):118-23.
506. Grant RW, Pirraglia PA, Meigs JB, Singer DE. Trends in complexity of diabetes care in the United States from 1991 to 2000. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1134-9.
507. van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP, Zuithoff P, Klungel OH, Rutten GE. Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(11):983-91.
508. Pollack M, Chastek B, Williams SA, Moran J. Impact of Treatment Complexity on Adherence and Glycemic Control: An Analysis of Oral Anti-diabetic Agents *J Clin Outcomes Manage.* 2010;17(6):257-65.
509. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-67.
510. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1408-12.
511. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med.* 1990;150(9):1881-4.
512. Cramer JA. Enhancing patient compliance in the elderly. Role of packaging aids and monitoring. *Drugs Aging.* 1998;12(1):7-15.
513. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310.
514. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther.* 2002;24(2):302-16.
515. Ingersoll K, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of Behavioral Medicine.* 2008;31(3):213-24.
516. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 2002;288(22):2880-3.
517. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA.* 2002;288(22):2868-79.
518. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003;25(8):2307-35; discussion 6.

519. Guillausseau P-J. Impact of Compliance with Oral Antihyperglycemic Agents on Health Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Frequency of Administration. *Treatments in Endocrinology*. 2005;4(3):167-75.
520. Collier R. Reducing the "pill burden". *CMAJ*. 2012;184(2):E117-8.
521. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419.
522. Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9672):1341-51.
523. Wolf MS, Curtis LM, Waite K, Bailey SC, Hedlund LA, Davis TC, et al. Helping patients simplify and safely use complex prescription regimens. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):300-5.
524. Fuller J, Upshur REG. Medication regimen complexity and the care of the chronically ill patient. 2011 [serial on the Internet]. 2011; 1(4): Available from: <http://www.ijpcm.org/index.php/IJPCM/article/view/146>.
525. Conn VS, Taylor SG, Kelley S. Medication regimen complexity and adherence among older adults. *Image J Nurs Sch*. 1991;23(4):231-5.
526. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(6):615-22.
527. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(7):657-65.
528. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1(3):189-99.
529. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of Dosage Frequency on Patient Compliance. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1512-7.
530. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*. 2002;19(4):279-84.
531. Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J*. 2002;95(1):68-71.
532. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):722-8.
533. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol*. 2001;54 Suppl 1(1):S57-60.
534. Kidd KE, Altman DG. Adherence in social context. *Control Clin Trials*. 2000;21(5 Suppl 1):S184-S7.
535. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbin KA, Brouwers MC, Kanani R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2(CD000011).
536. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care*. 1998;36(8):1138-61.
537. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care*. 1999;37(9):846-57.
538. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997;50(1):105-16.
539. ABC Project. Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. Lodz: ABC Project, ; 2010-2012 [cited 2013]; Available from: <http://abcproject.eu/>.

540. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
541. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:91.
542. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland. 2003.
543. Barber N. Should we consider non-compliance a medical error? *Qual Saf Health Care*. 2002;11(1):81-4.
544. Barber N, Safdar A, Franklin BD. Can human error theory explain non-adherence? *Pharm World Sci*. 2005;27(4):300-4.
545. Gadkari A, McHorney C. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: How unintentional is it really? *BMC Health Services Research*. 2012;12(1):98.
546. Clyne W, White S, McLachlan S. Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:425.
547. Chan FW, Wong FY, So W, Kung K, Wong CK. How much do elders with chronic conditions know about their medications? *BMC Geriatrics*. 2013;13(1):59.
548. Sirey JA, Greenfield A, Weinberger MI, Bruce ML. Medication beliefs and self-reported adherence among community-dwelling older adults. *Clin Ther*. 2013;35(2):153-60.
549. Kivimaki M, Batty GD, Hamer M, Nabi H, Korhonen M, Huupponen R, et al. Influence of retirement on nonadherence to medication for hypertension and diabetes. *CMAJ*. 2013;185(17):E784-90.
550. Bergman-Evans B. AIDES to improving medication adherence in older adults. *Geriatr Nurs*. 2006;27(3):174-82.
551. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-24.
552. McCord EC, Brandenburg C. Beliefs and attitudes of persons with diabetes. *Fam Med*. 1995;27(4):267-71.
553. Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Problems paying out-of-pocket medication costs among older adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):384-91.
554. McPherson ML, Smith SW, Powers A, Zuckerman IH. Association between diabetes patients' knowledge about medications and their blood glucose control. *Res Social Adm Pharm* 2008;4(1):37-45.
555. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care*. 2006;29(3):725-31.
556. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1275-86.
557. Osborn CY, Egede LE. The relationship between depressive symptoms and medication nonadherence in type 2 diabetes: the role of social support. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(3):249-53.
558. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-41.
559. Garcia-Perez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-94.
560. Carratala-Munuera MC, Gil-Guillen VF, Orozco-Beltran D, Navarro-Perez J, Caballero-Martinez F, Alvarez-Guisasola F, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract*. 2013;67(9):888-94.
561. Brown SA. Interventions to promote diabetes self-management: state of the science. *Diabetes Educ*. 1999;25(Suppl 6):52-61.

562. Clark M. Diabetes self-management education: A review of published studies. *Primary Care Diabetes*. 2008;2(3):113-20.
563. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2001;24(3):561-87.
564. Shrivastava S, Shrivastava P, Ramasamy J. Role of self-care in management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013;12(1):14.
565. Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2006;9(Suppl1):S78-S85.
566. Albano MG, Crozet C, d'Ivernois JF. Analysis of the 2004-2007 literature on therapeutic patient education in diabetes: results and trends. *Acta Diabetol*. 2008;45(4):211-9.
567. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S97-S104.
568. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005268.
569. Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:213.
570. Gao J, Wang J, Zheng P, Haardorfer R, Kegler MC, Zhu Y, et al. Effects of self-care, self-efficacy, social support on glycemic control in adults with type 2 diabetes. *BMC Fam Pract*. 2013;14:66.
571. Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial de Saúde. Cuidados de Saúde Primários - Agora Mais que Nunca. Geneva, Switzerland: WHO Press. 2008.
572. Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus tipo 2, Direção Geral da Saúde, Norma n.001/2013, de 19/02/2013 (2013).
573. Diosdado MA, (coord.), Delgado DA, Lachica LÁ, Becerra CB, Salmoral MPC, et al. Proceso Asistencial Integrado - Diabetes mellitus. In: Junta de Andalucía - Consejería de Salud, editor. 1ª edición ed: Junta de Andalucía; 2011. p. 169.
574. Cipolle RJ, Strand L, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*. 2ª ed: McGraw-Hill Companies Incorporated; 2004.
575. Tully MP, Seston EM. Impact of pharmacists providing a prescription review and monitoring service in ambulatory care or community practice *Ann Pharmacotherapy*. 2004;34(11):1320-31.
576. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
577. Björkman IK, Bernsten CB, Sanner MA. Care ideologies reflected in 4 conceptions of pharmaceutical care. *Res Social Adm Pharm*. 2008;4(4)::332-42.
578. Lewin Group. Medication therapy management services: a critical review. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2005;45(5):580-7.
579. Ramalho de Oliveira D, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(3):185-95.
580. McGivney MS, Meyer SM, Duncan-Hewitt W, Hall DL, Goode JV, Smith RB. Medication therapy management: its relationship to patient counseling, disease management, and pharmaceutical care. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2007;47(5):620-8.
581. American Pharmacists Association, National Association of Chain Drug Stores Foundation. Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0) 2008. Available from http://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/core_elements_of_an_mtm_practice.pdf.

582. World Health Organization. Therapeutic Patient Education - Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. Copenhagen: World Health Organization - Regional Office for Europe. 1998.
583. Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. [Guide Méthodologique]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2007. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601290/fr/structuration-dun-programme-de-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques.
584. Golay A, Lager G, Chambouleyron M, Carrard I, Lasserre-Moutet A. Therapeutic education of diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(3):192-6.
585. International Diabetes Federation. Estándares internacionales de educación diabética. Bruselas - Bélgica: International Diabetes Federation; 2009. Available from: <https://www.idf.org/files/docs/INTNL-STANDARDS-ES.pdf>.
586. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines - Self-Management Education. *Can J Diabetes*. 2013;37:S26-S30.
587. Funnel MM, Anderson RM. Empowerment and Self-Management of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2004;22(3):123-7.
588. Hörnsten Å, Stenlund H, Lundman B, Sandström H. Improvements in HbA1c remain after 5 years - a follow up of an educational intervention focusing on patients' personal understandings of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(1):50-5.
589. Susan L, Lau J, Smith SJ, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes. A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1159-71.
590. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ*. 2000;321(7262):694-6.
591. Duhamel F FM-F. Os estudos de tipo descritivo. In: Fortin M-F, editor. O processo de investigação: Da concepção à realização. 3ª ed. Loures: Lusociência; 2003. p. 161-72.
592. Rosenbaum PR. Observational Study. In: Brian S. Everitt, Howell D C, editors. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. Chichester: John Wiley & Sons; 2005. p. 1451-62.
593. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos Psic Saúde & Doenças. 2001;2(2):81-100.
594. Bastos F, Severo M, Lopes C. Propriedades psicométricas da escala de autocuidados com a diabetes traduzida e adaptada. *Acta Med Port*. 2007;20:11-20.
595. Expert Committee WHO. Technical Report Series. Physical status: The use and interpretation of anthropometry Switzerland: World Health Organization 1995: Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf.
596. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006: Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.
597. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.
598. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88-136.
599. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde-IP / Ministério de Saúde. Prontuário Terapêutico online 2009. 2009. Available from: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
600. Bandura A. Self-Efficacy Mechanism in Human Agency. *American Psychologist*. 1982;37(2):122-47.

601. Bandura A. Social cognitive theory of moral thought and action. In: Kurtines WM, Gewirtz JL, editors. Handbook of moral behavior and development. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1991. p. 45-103.
602. Bandura A. Perceived Self-Efficacy in Cognitive Development and Functioning. Educational Psychologist. 1993;28(2):117-48.
603. Bandura A. Exercise of personal and collective eddicacy in changing societies. In: Bandura A, editor. Self-Efficacy in Changing Societies. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999. p. 1-45.
604. Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. Am Psychol. 2000;55(1):68-78.
605. Williams GC, Freedman ZR, Deci EL. Supporting autonomy to motivate patients with diabetes for glucose control. Diabetes Care. 1998;21(10):1644-51.
606. Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ. The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: a systematic review. Health Technology Assessment. 2008;12(9):1-45.
607. Suhl E, Bonsignore P. Diabetes Self-Management Education for Older Adults: General Principles and Practical Application. Diabetes Spectrum. 2006;19(4):234-40.
608. American Pharmacists Association, National Association of Chain Drug Stores Foundation. Medication Therapy Management in Pharmacy Practice. Core Elements of an MTM Service Model. Version 2.0. 2008. Available from: http://www.pharmacist.com/sites/default/files/files/core_elements_of_an_mtm_practice.pdf.
609. DaVanzo J, Dobson A, Koenig L, Book R. Medication Therapy Management Services: A Critical Review. Final Report American Pharmacists Association. 2005.
610. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med. 2011 19;154(8):554-9.
611. Sinclair AJ, G P, M C, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, L R-M. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab. 2011;37(Suppl 3):S27-38.
612. Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc. 2012;60(12):2342-56.
613. van Mil JW, Schulz M. A review of pharmaceutical care in community pharmacy in Europe. Harvard Health Policy Review. 2006;7(1):155-68.
614. van Haastregt JC, Diederiks JP, van Rossum E, Witte LP, Crebolder HM. Effects of preventive home visits to elderly people living in the community: systematic review. BMJ. 2000;320(7237):754-8.
615. Elkan R, Kendrick D, Dewey M, Hewitt M, Robinson J, Blair M, et al. Effectiveness of home based support for older people: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2001;323(7315):719-25.
616. Tappenden P, Campbell F, Rawdin A, Wong R, Kalita N. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of home-based, nurse-led health promotion for older people: a systematic review. Health Technol Assess. 2012;16(20):1-72.
617. Martins JJ, Silva RM, Nascimento EP, Coelho FL, Schweitzer G, Silva RM, et al. Idosos com Necessidades de Cuidado Domiciliar. Rev enferm UERJ. 2008;16(3):319-25.
618. Hipertensão Arterial: definição e classificação, Circular da Direção Geral da Saúde n.020/2011, atualizado em 19/03/2013 (2013).
619. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 June 14, 2013;31(7):1281-357.
620. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

- Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223(1):1-68.
621. International Diabetes Federation Working Group, Nam Han Cho, Stephen Colagiuri, Larry Distler, Birong Dong, Trisha Dunning, et al. International Diabetes Federation - Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. Brussels: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20Guideline%20for%20Older%20People.pdf>.
622. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
623. The Michigan Diabetes Research and Training Center. Diabetes Care Profile. Michigan: University of Michigan - Health System; 1998 [cited 2011]; Available from: <http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/survey.html>.
624. Sousa S, Pires A, Conceição C, Nascimento T, Grenha A, Braz L. Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2011;27:176-82.
625. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2(6):757-64.
626. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria*. 2008;40(8):413-7.
627. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2001;24(3):561-87.
628. Clark M. Diabetes self-management education: A review of published studies. *Primary Care Diabetes*. 2008;2(3):113-20.
629. Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1992;8(1):143-58.
630. Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. Practical solutions. *Drugs Aging*. 1994;4(6):449-61.
631. Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K. Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2001;16(2):77-82.
632. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging*. 2008;25(4):307-24.
633. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*. 1999;36(2):153-62.
634. Guillausseau PJ. Impact of compliance with oral antihyperglycemic agents on health outcomes in type 2 diabetes mellitus: a focus on frequency of administration. *Treat Endocrinol*. 2005;4(3):167-75.
635. Melchior AC, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):210-8.
636. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32.
637. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD008165.
638. Gouveia de Oliveira A. Amostragem. In: Gouveia de Oliveira A, editor. *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação Teoria e Aplicações Uma Nova Abordagem sem equações matemáticas* Lisboa: Lidel; 2009. p. 34-73.
639. Zierler-Brown S, Brown TR, Chen D, Blackburn RW. Clinical documentation for patient care: models, concepts, and liability considerations for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(17):1851-8.
640. Weed LL. Medical Records that guide and teach. *N Engl J Med*. 1968;278:593-600.

641. Pestana MH, Gageiro JN. *Análise de Dados para Ciências Sociais - A complementaridade do SPSS*. 5ª ed. Lisboa: Silabo; 2008.
642. Moroco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. 5ª ed. Lisboa: 2011.
643. Loureiro LMJ, Gameiro MGH. Interpretação crítica dos resultados estatísticos: para lá da significância estatística. *Revista de Enfermagem Referência*. 2011;III(3):151-62.
644. Nascimento T, de la Puerta R. *Caracterización de los pacientes de la Clínica de Diabetes de la AEDMADA [Thesis]*. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2009.
645. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2650-64.
646. Sgrò G, Malara A, Renda F, Curinga G, Spadea F, Rispoli V, et al. ANASTE Calabria-Recommendations for the Treatment of Frail Elderly Diabetic Patients Hospitalized in Nursing Homes. *J Gerontol Geriatr Res*. 2013;2:128. doi: 10.4172/2167-7182.1000128.
647. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Errasquín B, Sánchez-Castellano C, Sánchez-García E. Exclusion of Older Adults from Ongoing Clinical Trials About Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(5):734-8.
648. Antoine SL, Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:53.
649. Lindenmeyer A, Hearnshaw H, Vermeire E, Van Royen P, Wens J, Biot Y. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):409-19.
650. Wens J, Vermeire E, Hearnshaw H, Lindenmeyer A, Biot Y, Van Royen P. Educational interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes: A sub-analysis of a systematic review of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(3):377-88.
651. Schoenthaler A, Cuffee YL. A Systematic Review of Interventions to Improve Adherence to Diabetes Medications within the Patient-Practitioner Interaction. *Journal of Clinical Outcomes Management* [serial on the Internet]. 2013; 20(11): Available from: <http://www.mdlinx.com/hospital-administration/news-article.cfm/4949321/>.
652. Williams JL, Walker RJ, Smalls BL, Campbell JA, Egede LE. Effective interventions to improve medication adherence in Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Manag (Lond)*. 2014;4(1):29-48.
653. Gardete Correia L, Boavida José M, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Dorés J, Sequeira Duarte J, et al. *Diabetes - Factos e Números - Portugal 2014. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa: Observatório Nacional da Diabetes.2014.
654. Rintala TM, Jaatinen P, Paavilainen E, Astedt-Kurki P. Interrelation between adult persons with diabetes and their family: a systematic review of the literature. *J Fam Nurs*. 2013;19(1):3-28.
655. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, Wang F, Osmond D, Daher C, et al. Association of health literacy with diabetes outcomes. *JAMA*. 2002;288(4):475-82.
656. Rothman RL, DeWalt DA, Malone R, Bryant B, Shintani A, Crigler B, et al. Influence of patient literacy on the effectiveness of a primary care-based diabetes disease management program. *JAMA*. 2004;292(14):1711-6.
657. Chau D, Edelman SV. Clinical Management of Diabetes in the Elderly. *Clinical Diabetes*. 2001;19(4):172-5.
658. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72.
659. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP) and the

- International Task Force of Experts in Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(6):497-502.
660. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, John Boscardin W, Rice-Trumble K, Lee SJ. Glycosylated Hemoglobin and Functional Decline in Community-Dwelling Nursing Home–Eligible Elderly Adults with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(7):1215-21.
661. Krass I, Armour CL, Mitchell B, Brilliant M, Denaar R, Hughes J, et al. The Pharmacy Diabetes Care Program: assessment of a community pharmacy diabetes service model in Australia. *Diabet Med*. 2007;24(6):677-83.
662. Al Mazroui NR, Kamal MM, Ghabash NM, Yacout TA, Kole PL, McElnay JC. Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):547–57.
663. Borges AP, Guidoni CM, Ferreira LD, de Freitas O, Pereira LR. The pharmaceutical care of patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci*. 2010;32(6):730-6.
664. Farsaei S, Sabzghabaee AM, Zargarzadeh AH, Aminic M. Effect of pharmacist-led patient education on glycemic control of type 2 diabetics: a randomized controlled trial. *J Res Med Sci*. 2011;16(1):43-9.
665. Jarab AS, Alqudah SG, Mukattash TL, Shattat G, Al-Qirim T. Randomized controlled trial of clinical pharmacy management of patients with type 2 diabetes in an outpatient diabetes clinic in Jordan. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):516-26.
666. Rothman RL, Malone R, Bryant B, Shintani AK, Crigler B, Dewalt DA, et al. A randomized trial of a primary care-based disease management program to improve cardiovascular risk factors and glycated hemoglobin levels in patients with diabetes. *Am J Med*. 2005;118(3):276-84.
667. Davidson MB, Karlan VJ, Hair TL. Effect of a pharmacist-managed diabetes care program in a free medical clinic. *Am J Med Qual*. 2000;15(4):137-42.
668. Fornos JA, Andres NF, Andres JC, Guerra MM, Egea B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci*. 2006;28(2):65-72.
669. Berdine HJ, Skomo ML. Development and integration of pharmacist clinical services into the patient-centered medical home. *JAPhA*. 2012;52(5):661-7.
670. Zarbock SF. The role of pharmacists in home care. *Home Care Provider*. 1996;1(3):151-2.
671. Catania PN. What is the role of the pharmacist in home care? *Home Care Provider*. 1997;2(5):229-31.
672. Setter SM, Corbett CF, Cook D, Johnson SB. Exploring the clinical pharmacist's role in improving home care for patients with diabetes. *Home Care Provider*. 2000;5(5):185-92.
673. Nigro SC, Garwood CL, Berlie H, Irons B, Longyhore D, McFarland MS, et al. Clinical Pharmacists as Key Members of the Patient-Centered Medical Home: An Opinion Statement of the Ambulatory Care Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014;34(1):96-108.
674. Scott MA, Hitch B, Ray L, Colvin G. Integration of pharmacists into a patient-centered medical home. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2011;51(2):161-6.
675. Erickson S, Hambleton J. A pharmacy's journey toward the patient-centered medical home. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2011;51(2):156-60.
676. Dalton J, Garvey J, Samia LW. Evaluation of a Diabetes Disease Management Home Care Program. *Home Health Care Management & Practice*. 2006;18(4):272-85.
677. Hartman A, Litchman ML, Reed P, Burr RE. In-Home Chronic Disease Management in Diabetes: A Collaborative Practice Model for Home Health Care and Endocrinology Providers. *Home Health Care Management & Practice*. 2009;21(4):246-54.
678. Dalton JM. Diabetes Disease Management in a Home Care Setting. *Home Health Care Management & Practice*. 2012;24(1):38-49.

679. Health Quality Ontario. Community-based care for the management of type 2 diabetes: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2009;9(23):1-40.
680. Cripps RJ, Gourley ES, Johnson W, Cassidy R, Morgan TC, Venugopal D, et al. An evaluation of diabetes-related measures of control after 6 months of clinical pharmacy specialist intervention. *J Pharm Pract.* 2011;24(3):332-8.
681. Charrois TL, Zolezzi M, Koshman SL, Pearson G, Makowsky M, Durec T, et al. A systematic review of the evidence for pharmacist care of patients with dyslipidemia. *Pharmacotherapy.* 2012;32(3):222-33.
682. Mazzolini TA, Irons BK, Schell EC, Seifert CF. Lipid levels and use of lipid-lowering drugs for patients in pharmacist-managed lipid clinics versus usual care in 2 VA Medical Centers. *J Manag Care Pharm.* 2005;11(9):763-71.
683. McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, King KM, Makowsky MJ, Jones CA, et al. A randomized trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2355-61.
684. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, Platt RW, Taffe P, Burnier M, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000718.
685. Debussche X. Is adherence a relevant issue in the self-management education of diabetes? A mixed narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:357-67.
686. Otero LM, Zanetti ML, Ogrizio MD. Knowledge of diabetic patients about their disease before and after implementing a diabetes education program. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008;16(2):231-7.
687. Rodrigues FF, Zanetti ML, dos Santos MA, Martins TA, Sousa VD, Teixeira CRS. Knowledge and attitude: important components in diabetes education. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(4):468-73.
688. de Oliveira KC, Zanetti ML. Knowledge and attitudes of patients with diabetes mellitus in a primary health care system. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(4):862-8.
689. Lo MC, Freeman M, Lansang MC. Effect of a multidisciplinary-assisted resident diabetes clinic on resident knowledge and patient outcomes. *J Grad Med Educ.* 2013;5(1):145-9.
690. Sweileh WM, Zyoud SH, Abu Nab'a RJ, Deleq MI, Enaia MI, Nassar SM, et al. Influence of patients' disease knowledge and beliefs about medicines on medication adherence: findings from a cross-sectional survey among patients with type 2 diabetes mellitus in Palestine. *BMC Public Health.* 2014;14:94.
691. Ku GM, Kegels G. Effects of the First Line Diabetes Care (FiLDCare) self-management education and support project on knowledge, attitudes, perceptions, self-management practices and glycaemic control: a quasi-experimental study conducted in the Northern Philippines. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005317.
692. Scain SF. Avaliação do efeito de um modelo de educação para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que não usam insulina. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
693. Venkatesan R, Devi AS, Parasuraman S, Sriram S. Role of community pharmacists in improving knowledge and glycemic control of type 2 diabetes. *Perspect Clin Res.* 2012;3(1):26-31.
694. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1159-71.
695. Gillani SW, Sulaiman SAS, Baig M, Sari YO, Ghadzi SMS, Haroon SN, et al. Effect of Pharmacist Intervention to Self-Care Practices among Diabetes Patients. *J Diabetes Metab.* 2013;4(252).
696. Whittemore R. Strategies to facilitate lifestyle change associated with diabetes mellitus. *J Nurs Scholarsh.* 2000;32(3):225-32.
697. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging.* 2005;22(3):231-55.

698. Botelho RJ, Dudrak R, 2nd. Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly. *J Fam Pract.* 1992;35(1):61-5.
699. Obreli-Neto PR, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(4):642-9.
700. Chan CW, Siu SC, Wong CK, Lee VW. A pharmacist care program: positive impact on cardiac risk in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):57-64.
701. Li WW, Stewart AL, Stotts N, Froelicher ES. Cultural factors associated with antihypertensive medication adherence in Chinese immigrants. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(5):354-62.
702. Billups SJ, Malone DC, Carter BL. The relationship between drug therapy noncompliance and patient characteristics, health-related quality of life, and health care costs. *Pharmacotherapy.* 2000;20(8):941-9.
703. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and Medication Adherence in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1408-12.
704. Miller TA, Dimatteo MR. Importance of family/social support and impact on adherence to diabetic therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:421-6.
705. Mayberry LS, Osborn CY. Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1239-45.
706. Broeiro P, Ramos V. Patologia múltipla e polifarmácia no idoso. *Rev Port Clin Geral.* 1997;14: 8-22.
707. Santis TP. Polimedicação e Medicação Potencialmente Inapropriada no Idoso: estudo descritivo de base populacional em cuidados de saúde primários. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2009.
708. Gadsby R, Galloway M, Barker P, Sinclair A. Prescribed medicines for elderly frail people with diabetes resident in nursing homes-issues of polypharmacy and medication costs. *Diabet Med.* 2012;29(1):136-9.
709. Bauer S, Nauck MA. Polypharmacy in people with Type 1 and Type 2 diabetes is justified by current guidelines--a comprehensive assessment of drug prescriptions in patients needing inpatient treatment for diabetes-associated problems. *Diabet Med.* 2014;31(9):1078-85.
710. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S151-6.
711. Topinkova E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging.* 2012;29(6):477-94.
712. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(4):750-6.
713. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair KV, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther.* 2013;35(4):385-98 e1.
714. Rettig SM, Wood Y, Hirsch JD. Medication regimen complexity in patients with uncontrolled hypertension and/or diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2013;53(4):427-31.
715. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Carbone C, et al. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):209-16.
716. Correr CJ, Melchior AC, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(2):273-80.

Apéndices

Apéndice A

“Instrumento de recogida de datos – Fase I”

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

N.º DE REFERÊNCIA

QUESTIONÁRIO

(Perfil Farmacoterapêutico de Pacientes Diabéticos)

Este é um trabalho de investigação sobre o perfil farmacoterapêutico de pacientes que padecem de *diabetes mellitus*. Para isso gostaria de contar a com sua colaboração para responder a este questionário. São realizadas perguntas sobre o cuidado com saúde, hábitos de vida diários e sobre o tratamento farmacológico.

Serão também realizadas medições da altura e peso, bem como de parâmetros bioquímicos para os quais será necessária a recolha de urina e/ou sangue capilar. Estes parâmetros vão determinar o controlo da sua diabetes, tanto no momento presente como nos últimos 3 meses.

Esta investigação é independente do seu tratamento e em nada influenciará no caso da sua participação. Será assegurado o anonimato do questionário, a confidencialidade das respostas e a garantia da utilização dos dados apenas para fins estatísticos.

Se tiver alguma dúvida antes de decidir poderá fazê-lo.

Faro, ____ de _____ de 2009

Assinatura: _____

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome do Investigador: *Tânia Isabel Martins Nascimento*

I- Dados Pessoais

1.1. Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____

1.2. Sexo:

☐₁ Masculino ☐₂ Feminino

1.3. Estado civil:

☐₁ Casado(a)/União de facto ☐₂ Viúvo(a) ☐₃ Solteiro(a) ☐₄ Divorciado(a) ☐₅ Outra

1.4. Local de residência (conselho):

☐₁ Faro ☐₂ Olhão ☐₃ Tavira ☐₄ Loulé ☐₅ Albufeira ☐₅ Outra

1.5. Vive com quem:

☐₁ Sozinho ☐₂ Familiar(es) ☐₃ Outra: _____

1.5.1. Se respondeu familiares, refira com quantas pessoas vive:

☐₁ 1 pessoa ☐₂ 2 pessoas ☐₃ 3 pessoas ☐₄ 4 pessoas ☐₅ 5 pessoas ☐₅ + de 5 pessoas

1.6. Profissão:

☐₁ Reformado
☐₂ Desempregado
☐₃ Trabalhador por conta própria
☐₄ Trabalhador por conta de outrem
☐₅ Dona de casa
☐₆ Outro

1.7. Habilitações literárias:

☐₁ Não sabe ler nem escrever
☐₂ 1º Ciclo (4ª Classe)
☐₃ 2º Ciclo (Ciclo Preparatório)
☐₄ 3º Ciclo (9º ano)
☐₅ Ensino Secundário
☐₆ Ensino Superior

1.8. Rendimento mensal líquido do agregado familiar:

☐₁ Menos de 500 euros
☐₂ Entre 500 e 1000 euros
☐₃ Entre 1000 e 1500 euros
☐₄ Entre 1500 e 2000 euros
☐₅ Entre 2000 e 2500 euros
☐₆ Superior a 2500 euros

II- Dados Clínicos

2.1. Diagnóstico: ☐₁ Diabetes *mellitus* tipo I ☐₂ Diabetes *mellitus* tipo II ☐₃ Pré-diabetes
☐₄ Sem diagnóstico confirmado/Outro tipo de diabetes

2.2. Diagnóstico familiar de Diabetes (outros familiares com diabetes):

☐₁ Sim ☐₂ Não

2.2.1. Se respondeu sim, refira o tipo da diabetes:

☐₁ Tipo I ☐₂ Tipo II

2.2.2. Se respondeu sim, indique o grau de parentesco:

- ☐₁ Pai/Mãe
- ☐₂ Irmão/Irmã
- ☐₃ Tio/Tia
- ☐₄ Filho/Filha
- ☐₅ Primo/Prima
- ☐₆ Outro: _____

2.3. Peso actual: _____ kg

2.4. Altura: _____ cm

2.5. IMC: _____ kg/cm²

2.6. Perímetro cintura: _____ cm

2.7. Gravidez:

- ☐₁ Nenhuma
- ☐₂ 1 Gravidez
- ☐₃ 2 Gravidezes
- ☐₄ 3 Gravidezes
- ☐₅ 4 ou mais Gravidezes
- ☐₆ Não aplicável

2.8. Diabetes durante a gravidez (Diabetes gestacional):

- ☐₁ Sim
- ☐₂ Não
- ☐₃ Não aplicável

2.9. Ainda mestrua:

- ☐₁ Sim
- ☐₂ Não
- ☐₃ Não aplicável

2.10. Consumo de tabaco:

- ☐₁ Sim
- ☐₂ Não
- ☐₃ Ex-fumador (+ 12 meses)

2.10.1. Se respondeu sim, indique quantos cigarros fuma por dia.:

- ☐₁ 0-10 cigarros por dia
- ☐₂ 10-20 cigarros por dia
- ☐₃ 20-30 cigarros por dia
- ☐₄ > 30 cigarros por dia

2.11. Consumo de vinho, cerveja ou outra bebida alcoólica:

- ☐₁ Sim
- ☐₂ Não
- ☐₃ História de alcoolismo crónico

2.11.1. Se respondeu sim, indique com que frequência:

- ☐₁ Diariamente
- ☐₂ Algumas vezes por semana (2 ou mais vezes)
- ☐₃ Uma vez por semana
- ☐₄ Uma vez por mês
- ☐₅ Só aos fins-de-semana
- ☐₆ Raramente

2.11.2. Se respondeu sim, indique a quantidade que consome por dia:

- ☐₁ 1-2 copo de vinho/cerveja às principais refeições
- ☐₂ > 2 copos de vinho/cerveja às principais refeições
- ☐₃ 1-2 copo de vinho/cerveja às principais refeições e 1-2 bebidas destiladas por dia
- ☐₄ > 2 copos de vinho/cerveja às principais refeições e 1-2 bebidas destiladas por dia
- ☐₅ > 2 copos de vinho/cerveja às principais refeições e >2 bebidas destiladas por dia

2.12. Consumo de café:

☐₁ Sim ☐₂ Não

2.12.1. Se respondeu sim, indique com que quantidade:

- ☐₁ < 2 cafés por dia
- ☐₂ 2-4 cafés por dia
- ☐₃ 4-6 cafés por dia
- ☐₄ > 6 cafés por dia

2.12.2. Se respondeu sim, indique se coloca açúcar no café:

☐₁ Sim ☐₂ Não

2.13. Prática de exercício físico (pelo menos 30 minutos de actividade aeróbica contínua):

☐₁ Sim ☐₂ Não

2.13.1. Se respondeu sim, indique com que frequência:

- ☐₁ < 2 vezes por semana (sedentário)
- ☐₂ 2-4 vezes por semana (suave)
- ☐₃ > 4 vezes por semana (moderado)
- ☐₄ Todos os dias (intenso)

2.14. Segue uma dieta equilibrada e apropriada para o seu estado de saúde (indicada pelo médico/nutricionista):

☐₁ Sim ☐₂ Não

2.14.1. Se respondeu sim, indique qual:

- ☐₁ Restrição de sal
- ☐₂ Restrição de hidratos de carbono (pão, massa, arroz, feijão) e açúcar (bolos, doces)
- ☐₃ Restrição de sal, hidratos de carbono e açúcar.
- ☐₄ Outra: _____

2.15. Quantas refeições diárias faz, em média:

- ☐₁ < 3 refeições por dia
- ☐₂ 3-4 refeições por dia
- ☐₃ 5-6 refeições por dia

2.16. Tempo de diagnóstico da Diabetes:

- ☐₁ < 1 ano
- ☐₂ 1-5 anos
- ☐₃ 5-10 anos
- ☐₄ 10-15 anos
- ☐₅ 15-20 anos
- ☐₆ > 20 anos

2.17. Como considera a forma como controla a doença:

- ☐₁ Excelente
- ☐₂ Muito boa
- ☐₃ Boa
- ☐₄ Regular
- ☐₅ Má

2.18. Complicações diabéticas:

- ☐₁ Angiopatía
☐₂ Retinopatía
☐₃ Neuropatía diabética/Pé diabético
☐₄ Nefropatía diabética
☐₅ Enfarte agudo do miocárdio (EAM)
☐₆ Acidente vascular cerebral (AVC)
☐₇ Outra: _____

2.19. Problemas de saúde (outros):

- ☐₁ HTA
☐₂ Dislipidemia
☐₃ Refluxo gastroesofágico
☐₄ Úlcera Péptica
☐₅ Asma
☐₆ Artrite Reumatóide
☐₇ Depressão
☐₈ Ansiedade
☐₉ Psoríase
☐₁₀ Doenças da tireóide
☐₁₁ *Acanthosis nigricans*
☐₁₂ Outro _____

2.19.1. Problemas de saúde tratados com terapêutica indicada:

- ☐₁ Sim ☐₂ Não

2.20. Parâmetros bioquímicos:

	Data	Obs.
Tensão Arterial		
Tensão arterial: _____/_____ mmHg	___/___	
Pulsações: _____ bpm		
Lípidos		
Colesterol Total: _____ mg/dL	___/___	
HDL: _____ mg/dL	___/___	
LDL: _____ mg/dL	___/___	
Triglic: _____ mg/dL	___/___	
Glicémia		
Jejum: _____ mg/dL	___/___	
Pós-prandial: _____ mg/dL	___/___	
HbA1c: _____ %	___/___	

III- Perfil farmacoterapêutico

[illegible]

IV- Medida de adesão ao tratamento

- [illegible]

- [illegible]

- | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sempre | Quase sempre | Com frequência | Por vezes | Raramente | Nunca |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

V- Escala de actividades de auto-cuidado com a diabetes

As perguntas que se seguem questionam-no acerca dos cuidados com a diabetes durante os últimos **sete** dias. Se esteve doente durante os últimos **sete** dias, por favor lembre-se dos últimos **sete** dias em que não estava doente.

1. Alimentação Geral		Nº de dias							
Em quantos dos últimos SETE DIAS seguiu uma alimentação saudável?	0	1	2	3	4	5	6	7	
Em média, durante o último mês, quantos DIAS POR SEMANA seguiu um plano alimentar recomendado por algum profissional de saúde?	0	1	2	3	4	5	6	7	
Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu cinco ou mais peças de fruta e/ou doses de vegetais (incluindo os da sopa)?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2. Alimentação específica									
2.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu carnes vermelhas (vaca, porco, cabrito)?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2.4. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu pão acompanhando a refeição do almoço ou jantar?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2.5. Em quantos dos últimos SETE DIAS misturou, no acompanhamento da refeição, dois ou mais dos seguintes alimentos: arroz, batatas, massa, feijão?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2.6. Em quantos dos últimos SETE DIAS consumiu mais que um copo, de qualquer tipo de bebida alcoólica, às principais refeições?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2.7. Em quantos dos últimos SETE DIAS consumiu qualquer tipo de bebida alcoólica, fora das refeições?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2.8. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu alimentos doces como bolos, pasteis, compotas, mel, marmelada ou chocolates?	0	1	2	3	4	5	6	7	
2.9. Em quantos dos últimos SETE DIAS adoçou as suas bebidas com açúcar	0	1	2	3	4	5	6	7	
3. Actividade física									
3.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS praticou actividade física durante pelo menos 30 minutos? (minutos totais de actividade contínua, inclusive andar)	0	1	2	3	4	5	6	7	
3.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS praticou numa sessão de exercício físico específico (como nadar, caminhar, andar de bicicleta) para além da actividade física que faz em casa ou como parte do seu trabalho?	0	1	2	3	4	5	6	7	
4. Monitorização de glicemia									
4.12. Em quantos dos últimos SETE DIAS avaliou o açúcar no sangue?	0	1	2	3	4	5	6	7	
4.13. Quantos dias por semana lhe foram recomendado que avaliasse o açúcar no sangue pelo seu médico, enfermeiro, ou farmacêutico?	0	1	2	3	4	5	6	7	
5. Cuidados com os pés									
5.6. Em quantos dos últimos SETE DIAS examinou os seus pés?	0	1	2	3	4	5	6	7	
5.7. Em quantos dos últimos SETE DIAS lavou os seus pés?	0	1	2	3	4	5	6	7	
5.8. Em quantos dos últimos SETE DIAS secou os espaços entre os dedos, depois de os lavar?	0	1	2	3	4	5	6	7	
6. Medicamentos									
6.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS, tomou, conforme lhe foi indicado, os seus medicamentos da diabetes?	0	1	2	3	4	5	6	7	
OU (se insulina e comprimidos)									
6.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS tomou, conforme lhe foi indicado, injeções de insulina?	0	1	2	3	4	5	6	7	
6.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS tomou o número indicado de comprimidos da diabetes?	0	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hábitos tabágicos									

7.1.Você fumou um cigarro, ainda que só uma passa, durante os últimos SETE DIAS? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
7.2. Se sim, quantos cigarros fuma, habitualmente, num dia? Número de cigarros: _____
7.3.Quando fumou o seu último cigarro?
<input type="checkbox"/> Nunca fumou
<input type="checkbox"/> Há mais de dois anos atrás
<input type="checkbox"/> Um a dois anos atrás
<input type="checkbox"/> Quatro a doze meses atrás
<input type="checkbox"/> Um a três meses atrás
<input type="checkbox"/> No último mês
<input type="checkbox"/> Hoje
<i>Nota: As questões 2.1. e 2.7. devem ser recodificadas invertendo a pontuação: 0=7; 1=6; 2=5; 3=4; 4=3; 5=2; 6=1; 7=0.</i>
<i>O nível de adesão, por dimensão, é obtido pela soma dos itens e dividido pelo nº destes; os resultados (médias) são expressos em dias por semana.</i>

Apéndice B

**“Instrumento de recogida de datos – Fase II
(Versión 1)”**

Instrumento recolha dados

(Gestão da Farmacoterapia)

Este é um trabalho de investigação sobre o perfil farmacoterapêutico de pacientes com *diabetes mellitus*. Para isso gostaria de contar a com sua colaboração para responder a este questionário. São realizadas perguntas sobre o cuidado com saúde, hábitos de vida diários, sobre os seus conhecimentos da patologia e sobre o tratamento farmacológico.

Serão também realizadas medições da pressão arterial, da altura e peso, bem como de parâmetros bioquímicos para os quais será necessária a recolha de sangue, num laboratório independente ao estudo. Estes parâmetros vão determinar o controlo da sua diabetes, tanto no momento presente como nos últimos 3 meses.

Esta investigação é independente do seu tratamento. Será assegurado o anonimato do questionário, a confidencialidade das respostas e a garantia da utilização dos dados apenas para fins estatísticos.

Se tiver alguma dúvida antes de decidir poderá fazê-lo.

Faro, ____ de _____ de 201__

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome do Investigador: *Tânia Isabel Martins Nascimento*

Assinatura: _____

Instrumento recolha dados

I- Dados Pessoais

Nome: _____		N. sócio: _____
Morada: _____		
Telefone: _____	E-mail: _____	

1.9. Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____

1.10. Sexo:

☐₁ Masculino ☐₂ Feminino

1.11. Estado civil:

☐₁ Casado(a)/União de facto ☐₂ Viúvo(a) ☐₃ Solteiro(a) ☐₄ Divorciado(a) ☐₅ Outra

1.4. Quantas pessoas vivem consigo:

☐₁ Vivo sozinho ☐₂ 1 pessoa ☐₃ 2 pessoas ☐₄ 3 pessoas ☐₅ 4 pessoas ☐₅ + de 4 pessoas

1.12. Profissão:

☐₁ Reformado
☐₂ Desempregado
☐₃ Trabalhador por conta própria
☐₄ Trabalhador por conta de outrem
☐₅ Dona de casa
☐₆ Outro

1.13. Habilitações literárias:

☐₁ Não sabe ler nem escrever
☐₂ 1º Ciclo (4ª Classe)
☐₃ 2º Ciclo (Ciclo Preparatório)
☐₄ 3º Ciclo (9º ano)
☐₅ Ensino Secundário
☐₆ Ensino Superior

1.6.1. Se respondeu, não sabe ler nem escrever, entende alguma informação/indicação escrita:

☐₁ Não ☐₂ Sim

1.14. Tem cuidadores:

☐₁ Não, é totalmente autónomo
☐₂ Sim

1.7.1. Se respondeu, sim, refira quem:

☐₁ Familiares com quem vive
☐₂ Familiares que se dirigem a casa para prestar auxílio
☐₃ Empresa de prestação de serviços

1.15. Tem dificuldades:

☐₁ Auditivas
☐₂ Visuais
☐₃ Mobilidade, mas não acamado
☐₄ Mobilidade, acamado

II- Dados Clínicos

2.1. Diagnóstico familiar de Diabetes (outros familiares com diabetes):

☐₁ Não ☐₂ Sim

2.1.1. Se respondeu sim, refira o tipo da diabetes:

☐₁ Tipo 1 ☐₂ Tipo 2 ☐₃ Não sabe

2.1.2. Se respondeu sim, indique o grau de parentesco:

☐₁ Pai/Mãe

☐₂ Irmão/Irmã

☐₃ Tio/Tia

☐₄ Filho/Filha

☐₅ Primo/Prima

☐₆ Outro: _____

2.2. Tempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus: _____ anos

2.3. Peso actual: _____ kg

2.4. Altura: _____ cm

2.5. Perímetro cintura: _____ cm

2.6. Problemas de saúde (outros):

☐₁ HTA

☐₂ Dislipidémia

☐₃ Refluxo gastroesofágico

☐₄ Úlcera Péptica

☐₅ Asma

☐₆ Osteoartrose

☐₇ Depressão

☐₈ Ansiedade

☐₉ Doenças da tiróide

☐₁₀ Cataratas

☐₁₁ Outro _____

2.7. Complicações diabéticas:

☐₁ Angiopatia

☐₂ Retinopatia

☐₃ Neuropatia diabética/Pé diabético

☐₄ Nefropatia diabética

☐₅ Enfarte agudo do miocárdio (EAM)

☐₆ Acidente vascular cerebral (AVC)

☐₇ Outra: _____

APENAS MULHERES

2.8. Gravidez:

☐₁ Nenhuma

☐₂ 1 Gravidez

☐₃ 2 Gravidezes

☐₄ 3 Gravidezes

☐₅ 4 ou mais Gravidezes

2.9. Alguma vez foi-lhe dito por um profissional de saúde que tinha diabetes gestacional ou açúcar elevado no sangue durante a gravidez?

☐₁ Não

☐₂ Sim

☐₃ Não tenho a certeza

II- Dados Clínicos

Se respondeu sim:

2.9.1. Disseram-lhe para medir o açúcar no sangue antes de engravidar novamente?

☐₁ Não

☐₂ Sim

☐₃ Não tenho a certeza

2.9.2. Disseram-lhe para medir o açúcar depois do parto?

☐₁ Não

☐₂ Sim

☐₃ Não tenho a certeza

2.9.3. Já tinha diabetes antes de engravidar?

☐₁ Não

☐₂ Sim

☐₃ Não tenho a certeza

Se respondeu sim:

2.9.3.1. Disseram-lhe que deveria ter cuidados médicos antes de engravidar?

☐₁ Não

☐₂ Sim

☐₃ Não tenho a certeza

2.9.4. Algum dos seus bebés nasceu com mais de 4 Kg?

☐₁ Não

☐₂ Sim

2.10. Ainda menstrua:

☐₁ Não ☐₂ Sim

Se respondeu não:

2.10.1. Desde que idade? _____ anos

2.10.2. Faz terapêutica hormonal de substituição?

☐₁ Não ☐₂ Sim

III- Dados Estilos de Vida

3.1. Consumo de tabaco:

☐₁ Sim ☐₂ Não ☐₃ Ex-fumador (+ 12 meses)

3.1.1. Se respondeu sim, indique quantos cigarros fuma por dia: _____ cigarros/dia

3.2. Nos últimos 3 meses, consumiu alguma bebida alcoólica (cerveja, vinho, bebidas destiladas)?

☐₁ Sim ☐₂ Não ☐₃ História de alcoolismo crónico

Se respondeu sim:

3.2.1. Quantos dias por semana, normalmente, consome alguma bebida alcoólica?

0 1 2 3 4 5 6 7

3.2.2. Nos dias em que consome, quantas bebidas normalmente ingere:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 ou mais

3.2.3. Qual foi o máximo de bebidas que consumiu num dia nos últimos 3 meses:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ou mais

3.3. Consumo de café:

☐₁ Sim ☐₂ Não

Se respondeu sim:

3.3.1. Indique que *tipo de café*:

☐₁ Café expresso
☐₂ Carioca de café
☐₃ Café de cafeteira
☐₄ Café solúvel

3.3.2. Indique que *quantidade*:

☐₁ 1 café por dia
☐₂ 2 cafés por dia
☐₃ 3 cafés por dia
☐₄ 4 cafés por dia
☐₅ 5 cafés por dia
☐₆ 6 ou mais cafés por dia

3.3.3. Indique se coloca açúcar no café:

☐₁ Sim ☐₂ Não

3.3.4. Indique se coloca adoçante no café:

☐₁ Sim ☐₂ Não

III- Dados Estilos de Vida

3.4. Prática de actividade física:

- ☐₁ Sim ☐₂ Não ☐₃ Não, acamado

Se respondeu sim:

3.4.1. Indique que tipo de actividade física pratica:

- ☐₁ Caminhada
☐₂ Corrida
☐₃ Ciclismo
☐₄ *Cardiofitness*
☐₅ Dança
☐₆ Hidroginástica
☐₇ Ténis
☐₈ Pesca/Caça
☐₉ Outro: _____

3.4.2. Indique a frequência da actividade (dias/semana): _____ dias/semana

3.4.3. Indique a duração da actividade (minutos de prática): _____ minutos

3.5. Segue uma dieta equilibrada e apropriada para o seu estado de saúde (indicada pelo médico/dietista):

- ☐₁ Sim ☐₂ Não

Se respondeu não:

3.5.1. Qual a razão:

- ☐₁ Não vou ao dietista
☐₂ O médico não fez qualquer recomendação
☐₃ O médico/dietista deram-me as indicações mas não as consigo cumprir

Se respondeu nunca ter ido ao dietista:

3.5.1.1. Qual a razão?

- ☐₁ É muito caro
☐₂ Nunca me foi indicado por um profissional de saúde
☐₃ Não acho que seja muito importante
☐₄ O meu médico dá-me as indicações sobre a dieta
☐₅ Outro: _____

3.6. Quantas refeições faz, em média, diariamente: _____ refeições/dia

3.7. Indique se tem alguma intolerância alimentar:

- ☐₁ Glúten
☐₂ Leite e derivados
☐₃ Frutos secos
☐₄ Peixe/Marisco
☐₅ Ovos
☐₆ Outra: _____

IV- Parâmetros Cardiometabólicos

Pressão arterial

- 4.1. Pressão arterial sistólica(1): _____ mmHg
4.2. Pressão arterial diastólica(1): _____ mmHg

4.3. Pressão arterial sistólica(2): _____ mmHg
4.4. Pressão arterial diastólica(2): _____ mmHg

Dislipidemia

- 4.5. Colesterol total: _____ mg/dL
4.6. Colesterol LDL: _____ mg/dL
4.7. Colesterol HDL: _____ mg/dL
4.8. Triglicéridos: _____ mg/dL

Glicemia

- 4.9. Glicemia jejum: _____ mg/dL
4.10. Glicemia pós-prandial: _____ mg/dL
4.11. HbA1c: _____ %

Outros

- 4.12. Péptido C: _____
4.13. Creatinina: _____

V- Conhecimento sobre diabetes

As questões seguintes referem-se ao seu conhecimento sobre a diabetes:

1. A dieta do diabético é:
 - a. Aquela que a maioria dos Portugueses come
 - b. Uma dieta equilibrada para a maioria das pessoas
 - c. Uma dieta mais rica em hidratos de carbono do que para a maioria das pessoas
 - d. Uma dieta mais rica em proteínas do que para a maioria das pessoas
2. Quais dos seguintes alimentos é mais rico em hidratos de carbono:
 - a. Frango assado
 - b. Queijo suíço
 - c. Batata assada
 - d. Manteiga de amendoim
3. Qual dos seguintes alimentos é mais rico em gordura:
 - a. Leite meio gordo
 - b. Sumo de laranja
 - c. Milho
 - d. Mel
4. Qual dos seguintes é um “alimento de consumo livre”:
 - a. Qualquer comida sem adição de açúcar
 - b. Qualquer comida dietética
 - c. Qualquer comida que indique no rótulo “sem açúcar”
 - d. Qualquer comida que contenha menos de 20 calorias por porção
5. A hemoglobina glicada/glicosilada (HbA1c) é um teste que mede a média do açúcar no sangue do(a) passado(a):
 - a. Dia
 - b. Semana
 - c. 6-10 semanas
 - d. 6 meses
6. Qual o melhor método para medir o açúcar no sangue?
 - a. Teste da urina
 - b. Teste sanguíneo
 - c. Ambos
7. Qual o efeito que provoca um sumo de fruta (sem adição de açúcar) no nível de açúcar no sangue?
 - a. Diminui o açúcar no sangue
 - b. Aumenta o açúcar no sangue
 - c. Não tem qualquer efeito
8. Qual dos seguintes alimentos não deve ser utilizado para tratar hipoglicémias (baixas de açúcar no sangue)?
 - a. 3 rebuçados
 - b. ½ copo de sumo de laranja
 - c. Um copo de uma bebida dietética
 - d. 1 copo de leite magro
9. Qual o efeito que o exercício físico tem no nível de açúcar no sangue numa pessoa que o tem bem controlado?
 - a. Diminui o açúcar no sangue
 - b. Aumenta o açúcar no sangue
 - c. Não tem qualquer efeito

V- Conhecimento sobre diabetes

10. Uma infecção pode provocar:
- Um aumento do açúcar no sangue
 - Uma diminuição do açúcar no sangue
 - Não provoca qualquer alteração do açúcar no sangue
11. A melhor maneira de cuidar dos seus pés é:
- Lavar e olhar para eles diariamente
 - Massajá-los com álcool diariamente
 - Colocá-los de molho durante uma hora por dia
 - Comprar sapatos um número acima do normal
12. Consumir alimentos com pouca quantidade de gordura diminui o seu risco de:
- Doença nos nervos
 - Doença nos rins
 - Doença do coração
 - Doença nos olhos
13. Adormecimento e formigamento poderão ser sintomas de:
- Doença nos rins
 - Doença nos nervos
 - Doença nos olhos
 - Doença no fígado
14. Qual dos seguintes problemas não está associado à diabetes?
- Problemas de visão
 - Problemas de rins
 - Problemas nos nervos
 - Problemas nos pulmões
15. Sinais de cetoacidose incluem:
- Tremores
 - Suores
 - Vómitos
 - Diminuição do açúcar no sangue
16. Se estiver doente com uma constipação, qual das seguintes mudanças deverá fazer?
- Administrar menos insulina
 - Beber menos líquidos
 - Comer mais proteínas
 - Analisar o açúcar e as cetonas mais frequentemente
17. Se administrar uma insulina de acção intermédia, deverá ter um pico de insulina dentro de:
- 1-3 horas
 - 6-12 horas
 - 12-15 horas
 - Mais de 15 horas
18. Quando se apercebe imediatamente antes da hora do almoço, que se esqueceu de administrar a insulina antes do pequeno-almoço, como deve proceder?
- Não almoçar para diminuir o açúcar no sangue
 - Administrar a insulina que normalmente administra ao pequeno-almoço
 - Administrar 2 vezes mais insulina que aquela que normalmente administra ao pequeno-almoço
 - Verificar o nível de açúcar no sangue para saber a quantidade de insulina que deve administrar
19. Se sentir que está a ter uma reacção à insulina, deve:
- Praticar exercício físico
 - Deitar-se e descansar
 - Beber um sumo qualquer
 - Administrar insulina de acção regular

V- Conhecimento sobre diabetes

20. Pouca quantidade de açúcar no sangue (hipoglicémia) pode ser causada por:
- Administração de muita insulina
 - Administração de pouca insulina
 - Ingestão de muita comida
 - Prática de pouco exercício físico
21. Se administrou a sua insulina de manhã mas não tomou o pequeno-almoço, o seu açúcar no sangue irá:
- Aumentar
 - Diminuir
 - Continuar igual
22. O açúcar no sangue elevado pode ser causado por:
- Insulina insuficiente
 - Saltar refeições
 - Atrasar o lanche
 - Grande quantidade de cetonas na urina
23. Qual das seguintes situações irá causar uma reacção semelhante à insulina:
- Exercício físico intenso
 - Uma infecção
 - Comer demasiado
 - Não tomar a sua insulina

Como classifica o seu conhecimento sobre:

	Pobre		Bom		Excelente
Todos os cuidados com a diabetes	1	2	3	4	5
Como lidar com o stress	1	2	3	4	5
A dieta para controlar o açúcar no sangue	1	2	3	4	5
Os tipos de exercício nos cuidados com a diabetes	1	2	3	4	5
Os medicamentos que toma	1	2	3	4	5
Como interpretar os resultados das medições do açúcar no sangue	1	2	3	4	5
Como a dieta, o exercício e os medicamentos afectam os níveis de açúcar no sangue	1	2	3	4	5
A prevenção e tratamento de níveis elevados no sangue	1	2	3	4	5
A prevenção e tratamento de níveis baixos no sangue	1	2	3	4	5
A prevenção das complicações a longo prazo da diabetes	1	2	3	4	5
Os cuidados com os pés	1	2	3	4	5
Os benefícios de melhorar os níveis de açúcar no sangue	1	2	3	4	5
Gravidez e diabetes	1	2	3	4	5

VI- Autoeficácia

Por favor, responda às seguintes questões:

1. Com que frequência semanal a diabetes o(a) impede de fazer as suas tarefas diárias (por exemplo, não poder trabalhar ou ir à escola)?

Nunca						Frequentemente
1	2	3	4	5	6	

2. Alguma vez participou em algum programa de educação da diabetes (educação em várias sessões)?

☐₁ Não ☐₂ Sim (Se “sim”, há quanto tempo? _____)

3. Como classificaria o seu conhecimento da diabetes e do seu tratamento?

Fraco						Excelente
1	2	3	4	5	6	7

4. Actualmente, toma alguns comprimidos para a diabetes?

☐₁ Não ☐₂ Sim

5. Actualmente, toma insulina?

☐₁ Não ☐₂ Sim

6. Sempre tratou a sua diabetes com insulina?

☐₁ Não ☐₂ Sim

7. Por favor, faça um círculo à volta do número que indicar de que forma é capaz de viver com a diabetes diariamente de uma forma positiva.

Incapaz						Muito capaz
1	2	3	4	5	6	7

8. Por favor, faça um círculo à volta do número que indicar o quão confortável se sente em fazer perguntas ao seu médico relacionadas com a diabetes.

Muito desconfortável						Muito confortável
1	2	3	4	5	6	7

VI- Autoeficácia

Auto-eficácia com a diabetes – DES

De uma forma geral, eu acredito que:	Concordo totalmente	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo totalmente
1... sei em que parte do meu tratamento da diabetes me sinto satisfeito .					
2... sei em que parte do meu tratamento da diabetes me sinto insatisfeito .					
3... sei em que parte do meu tratamento da diabetes me sinto preparado para mudar.					
4... sei em que parte do meu tratamento da diabetes <u>não</u> me sinto preparado para mudar.					
5... consigo escolher objectivos realistas quanto à diabetes.					
6... sei quais dos meus objectivos, relativamente à diabetes, são mais importantes para mim.					
7... sei que há coisas em mim que me podem ajudar ou impedir de atingir os meus objectivos.					
8... posso ter boas ideias para me ajudar a atingir os meus objectivos.					
9... posso transformar os meus objectivos relativos à diabetes num plano que possa seguir e concretizar.					
10... posso atingir os meus objectivos assim que o decidir.					
11... sei quais os obstáculos que me poderão dificultar a atingir os objectivos.					
12... consigo pensar em várias formas de ultrapassar esses obstáculos.					
13... posso tentar várias formas de ultrapassar esses obstáculos.					
14... consigo definir quais dessas formas de ultrapassar esses obstáculos poderão ser melhores para mim.					
15... consigo dizer como me sinto por ser diabético(a) .					
16... consigo dizer como me sinto por me preocupar com a diabetes.					
17...sei de que formas o facto de ser diabético(a) provoca stress na minha vida.					
18... sei quais as formas positivas de lidar com o stress que a diabetes me causa.					
19... sei quais as formas negativas de lidar com o stress que a diabetes me causa.					
20... posso lidar bem com o stress que a diabetes me causa.					
21... sei onde posso encontrar apoio para viver e cuidar da minha diabetes.					
22... posso pedir apoio para viver e cuidar da minha diabetes, quando necessito.					
23... posso apoiar-me e ajudar-me a mim mesmo(a) em relação à diabetes.					
24... sei o que me ajuda a estar motivado(a) para cuidar da minha diabetes.					
25... sei o que me motiva a cuidar da minha diabetes.					
26... sei o suficiente sobre diabetes para fazer escolhas que são certas para mim.					
27... sei o suficiente sobre mim mesmo(a) como pessoa para tomar decisões que são certas para mim em relação aos cuidados com a diabetes .					
28... sou capaz de dar conta se vale a pena o que estou a tentar mudar nos cuidados com a minha diabetes.					

VII- Autodeterminação

Existem várias razões que levam as pessoas a tomar a sua medicação, a avaliar a glicémia (açúcar no sangue), a seguir a alimentação recomendada e/ou a praticar actividade física regularmente. Neste sentido, solicito-lhe que assinale em cada uma das afirmações apresentadas relativamente aos cuidados para o **tratamento da sua diabetes**, a opção que melhor corresponde ao que pensa. Assinale apenas uma cruz por cada resposta.

A) A razão pela qual tomo a medicação para a diabetes e/ou controlo a glicémia (açúcar no sangue) é porque:

	Discordo totalmente	Discordo bastante	Discordo um pouco	Não concordo nem discordo	Concordo um pouco	Concordo bastante	Concordo totalmente
1.As outras pessoas aborrecer-se-iam comigo se eu não o fizesse	1	2	3	4	5	6	7
2. Quero provar a mim próprio que sou capaz.	1	2	3	4	5	6	7
3.Acredito que a minha saúde melhora se mantiver a diabetes compensada.	1	2	3	4	5	6	7
4. Sentir-me-ia culpado/a se não fizesse o que a equipa de saúde me recomenda.	1	2	3	4	5	6	7
5. Quero que a equipa de saúde pense que sou um/a bom/a doente.	1	2	3	4	5	6	7
6. Sentir-me-ia mal comigo mesmo/a se não o fizesse.	1	2	3	4	5	6	7
7. É estimulante tentar manter a minha glicémia (açúcar no sangue) num nível saudável.	1	2	3	4	5	6	7
8. Não quero desagradar às outras pessoas.	1	2	3	4	5	6	7

B) A razão pela qual sigo regularmente a alimentação recomendada e/ou realizo actividade física, como por exemplo, andar a pé, frequentar aulas num ginásio, etc. é porque:

	Discordo totalmente	Discordo bastante	Discordo um pouco	Não concordo nem discordo	Concordo um pouco	Concordo bastante	Concordo totalmente
9.As outras pessoas ficariam aborrecidas comigo se não o fizesse.	1	2	3	4	5	6	7
10.Acredito que estes cuidados são importantes para continuar a ser saudável.	1	2	3	4	5	6	7
11. Sentir-me-ia envergonhado/a comigo se não o fizesse.	1	2	3	4	5	6	7
12. É mais fácil fazer o que me dizem do que pensar nisso.	1	2	3	4	5	6	7
13. Pensei cuidadosamente sobre a minha alimentação e a actividade física e acredito que estas sejam as medidas certas a tomar.	1	2	3	4	5	6	7
14. Quero que os outros saibam que sou capaz de seguir uma alimentação saudável e de me manter em forma.	1	2	3	4	5	6	7
15. Só o faço porque a equipa de saúde mandou.	1	2	3	4	5	6	7
16. Sinto que cumprir a alimentação recomendada e praticar actividade física é o melhor para mim.	1	2	3	4	5	6	7
17. Sentir-me-ia culpado/a se não fizer a alimentação recomendada e/ou praticar actividade física.	1	2	3	4	5	6	7
18. Praticar actividade física regularmente e seguir a minha alimentação são escolhas que quero mesmo fazer	1	2	3	4	5	6	7
19. É importante para mim aprender a viver com a diabetes.	1	2	3	4	5	6	7

VII- Autodeterminação

As afirmações que se seguem referem-se à **capacidade sentida por cada pessoa para cuidar da sua diabetes**.

Depois de ler cada uma das afirmações, faça uma cruz na opção da escala que melhor corresponde à sua opinião.

	Discordo totalmente	Discordo bastante	Discordo um pouco	Não concordo nem discordo	Concordo um pouco	Concordo bastante	Concordo totalmente
20.Sinto confiança na minha capacidade em lidar com a minha diabetes.	1	2	3	4	5	6	7
21.Agora sinto-me capaz de lidar com a minha diabetes.	1	2	3	4	5	6	7
22.Agora sinto-me capaz de fazer todos os cuidados relacionados com a diabetes.	1	2	3	4	5	6	7
23.Sinto-me capaz de enfrentar o desafio de controlar a minha diabetes.	1	2	3	4	5	6	7

A seguir as afirmações descrevem **aspectos relacionados com as consultas de acompanhamento**. Os profissionais de saúde têm diferentes estilos para lidar com os doentes. Para saber um pouco mais sobre como se sentiu nas suas visitas à equipa de saúde, ou seja, com profissionais que o têm acompanhado, é necessário que seja sincero/a nas suas respostas.

Em algumas situações, poderá só ter-se reunido com o seu médico/a; Noutras situações, poderá ter-se reunido e discutido os cuidados com a sua diabetes com várias pessoas. Por favor responda o que sentiu em relação ao conjunto dos profissionais de saúde que o acompanharam. Sinta-se seguro na confidencialidade das respostas. Nenhum dos profissionais saberá o que respondeu.

	Discordo totalmente	Discordo bastante	Discordo um pouco	Não concordo nem discordo	Concordo um pouco	Concordo bastante	Concordo totalmente
24. Sinto que a equipa de saúde me apresentou escolhas e opções.	1	2	3	4	5	6	7
25. Sinto que a equipa de saúde me compreendeu.	1	2	3	4	5	6	7
26. Consigo falar abertamente com a equipa de saúde nas consultas.	1	2	3	4	5	6	7
27.A equipa de saúde acredita que sou capaz de fazer mudanças.	1	2	3	4	5	6	7
28. Sinto que a equipa de saúde me aceita.	1	2	3	4	5	6	7
29.A equipa de saúde verifica se eu compreendo realmente a minha doença e o que devo fazer.	1	2	3	4	5	6	7
30.A equipa de saúde encoraja-me a fazer perguntas.	1	2	3	4	5	6	7
31.Tenho muita confiança na equipa de saúde.	1	2	3	4	5	6	7
32.A equipa de saúde responde às minhas perguntas com cuidado e explica tudo muito bem.	1	2	3	4	5	6	7
33.A equipa de saúde está atenta à forma como eu gostaria de fazer as coisas.	1	2	3	4	5	6	7
34.A equipa de saúde sabe lidar muito bem com os sentimentos das pessoas.	1	2	3	4	5	6	7
35. Sinto que a equipa de saúde se preocupa comigo como pessoa.	1	2	3	4	5	6	7
36. Não me sinto bem com a maneira como a minha equipa de saúde fala comigo.	1	2	3	4	5	6	7
37.A equipa de saúde tenta compreender a forma como eu vejo as coisas antes de sugerir uma nova maneira de as fazer.	1	2	3	4	5	6	7
38. Sinto-me capaz de partilhar os meus sentimentos com a equipa de saúde.	1	2	3	4	5	6	7

VIII- Atitude com a diabetes

De seguida, encontram-se algumas afirmações sobre a diabetes. Cada afirmação termina a frase “ De uma forma geral, eu acredito que...”. Pode admitir que cada afirmação é verdadeira para si, mas não para outra pessoa, ou que poderá ser verdadeira num determinado momento mas não noutro momento. Marque a resposta que crê ser verdadeira a maioria das vezes ou que é verdadeira para a maioria das pessoas. Coloque uma cruz no quadrado abaixo da palavra ou frase que considera ser a mais próxima da sua opinião em cada afirmação. É importante que responda a todas as afirmações.

Nota: o termo “profissionais de saúde” neste questionário refere-se aos médicos, enfermeiros e dietistas.

De uma forma geral, eu acredito que:	Concordo totalmente	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo totalmente
1... os profissionais de saúde que tratam de pacientes diabéticos devem ser ensinados a comunicar bem com os seus pacientes.					
2... as pessoas que <u>não</u> administram insulina para o tratamento da sua diabetes têm uma doença muito leve					
3... não é muito útil tentar ter um bom controlo do açúcar no sangue porque as complicações da diabetes acontecem de qualquer maneira.					
4... a diabetes afecta quase tudo na vida de um paciente diabético.					
5... as decisões importantes relativas ao cuidado diário na diabetes devem ser tomadas pelo paciente diabético.					
6... os profissionais de saúde deveriam estar conscientes de como os cuidados com a diabetes afectam a vida dos pacientes diabéticos.					
7... os idosos com diabetes tipo 2 normalmente não têm complicações.					
8... manter o açúcar no sangue próximo do normal pode ajudar a prevenir complicações da diabetes.					
9... os profissionais de saúde devem ajudar os pacientes a tomar decisões informadas sobre os seus planos de cuidados.					
10... é importante que os enfermeiros e dietistas que ensinam pacientes diabéticos adquiram capacidades de aconselhamento.					
11... as pessoas cuja diabetes é tratada apenas com dieta não necessitam de se preocupar com as complicações a longo prazo.					
12... quase todos os pacientes com diabetes devem fazer o que for necessário para manter o açúcar no sangue próximo do normal.					
13... os efeitos emocionais da diabetes são muito poucos.					
14... as pessoas com diabetes devem ter a última palavra quando são estabelecidos os seus objectivos de açúcar no sangue.					
15... as pessoas com diabetes tipo 2 não necessitam fazer testes de açúcar no sangue.					
16... para a maioria das pessoas, um controlo rígido dos níveis de açúcar no sangue pode ser arriscado, devido à ocorrência de hipoglicémia.					
17... os profissionais de saúde devem aprender a estabelecer metas com os pacientes, e não apenas dizer-lhes o que devem fazer.					
18... a diabetes é complicada porque nunca se pode fazer uma pausa na doença.					
19... o paciente diabético é o membro mais importante da equipa de cuidados da diabetes.					

VIII- Atitude com a diabetes

De uma forma geral, eu acredito que:	Concordo totalmente	Concordo	Não concordo nem discordo	Discordo	Discordo totalmente
20... para fazer um bom trabalho, os educadores em diabetes devem aprender bastante sobre como ser professores.					
21... a diabetes tipo 2 é uma doença muito grave.					
22... ter diabetes muda a perspectiva de vida da pessoa.					
23... as pessoas com diabetes tipo 2 provavelmente não receberão grande recompensa pelo controlo rígido do seu açúcar no sangue.					
24... as pessoas com diabetes devem aprender muito sobre a doença para que possam ser responsáveis pelos seus próprios cuidados com a doença.					
25... diabetes tipo 2 é tão grave como a diabetes tipo 1.					
26... um controlo rígido da diabetes dá muito trabalho.					
27... aquilo que os pacientes fazem no cuidado da diabetes tem melhores resultados do que o que qualquer profissional de saúde possa fazer.					
28... o controlo rigoroso do açúcar no sangue só faz sentido para as pessoas com diabetes tipo 1.					
29... para as pessoas com diabetes, é frustrante cuidar da sua doença.					
30... as pessoas com diabetes têm o direito de decidir o empenho com que querem trabalhar para controlar o açúcar no sangue.					
31... as pessoas que tomam comprimidos para a diabetes devem preocupar-se tanto com o seu açúcar no sangue como as pessoas que administram insulina.					
32... as pessoas com diabetes têm o direito de não cuidar bem da sua doença.					
33... o apoio da família e dos amigos é importante para lidar com a diabetes.					

IX- Apoio familiar e amigos

As questões seguintes referem-se ao apoio da sua família e amigos na sua doença.

Eu quero alguma ajuda e suporte por parte da minha família ou amigos para:	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente	Não se aplica
Seguir o meu plano alimentar.	1	2	3	4	5	N/A
Tomar os medicamentos.	1	2	3	4	5	N/A
Cuidar dos meus pés.	1	2	3	4	5	N/A
Praticar exercício físico suficiente.	1	2	3	4	5	N/A
Fazer o teste de açúcar no sangue.	1	2	3	4	5	N/A
Lidar com os meus sentimentos sobre a diabetes.	1	2	3	4	5	N/A

A minha família ou os meus amigos ajudam-me e suportam-me muito a:	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente	Não se aplica
Seguir o meu plano alimentar.	1	2	3	4	5	N/A
Tomar os medicamentos.	1	2	3	4	5	N/A
Cuidar dos meus pés.	1	2	3	4	5	N/A
Praticar exercício físico suficiente.	1	2	3	4	5	N/A
Fazer o teste de açúcar no sangue.	1	2	3	4	5	N/A
Lidar com os meus sentimentos sobre a diabetes.	1	2	3	4	5	N/A

A minha família ou os meus amigos:	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente	Não se aplica
Aceitem-me a mim e à minha diabetes.	1	2	3	4	5	N/A
Sentem-se desconfortáveis comigo por causa de diabetes.	1	2	3	4	5	N/A
Encorajam-me sobre a diabetes.	1	2	3	4	5	N/A
Desencorajam-me sobre a diabetes.	1	2	3	4	5	N/A
Ouvem-me quando quero falar sobre a diabetes.	1	2	3	4	5	N/A
Aborrecem-me sobre a diabetes.	1	2	3	4	5	N/A

Quem o(a) ajuda mais a lidar com a diabetes? (apenas 1 resposta)

- ☐₁ Marido/Mulher
- ☐₂ Outro familiar
- ☐₃ Amigos
- ☐₄ Médico
- ☐₅ Enfermeiro(a)
- ☐₆ Outro profissional de saúde
- ☐₇ Ninguém

X- Escala de factores sociais e pessoais

Nas questões seguintes, marque a resposta apropriada.

	Nunca		Às vezes		Sempre	Não sei
No último ano, quantas vezes a sua diabetes o afasta de fazer as suas actividades diárias (exemplo, não poder: ir trabalhar, visitar amigos)	1	2	3	4	5	N/A

A minha diabetes e o seu tratamento afastam-me de:	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
Ter dinheiro suficiente.	1	2	3	4	5
Ir à escola, trabalhar, e outras responsabilidades.	1	2	3	4	5
Sair ou ir viajar tanto como eu queria.	1	2	3	4	5
Ser tão activo como queria.	1	2	3	4	5
Comer as comidas que gosto.	1	2	3	4	5
Ter boas relações com as pessoas.	1	2	3	4	5
Manter um horário que eu gosto (exemplo, comer mais tarde, ir dormir tarde)	1	2	3	4	5
Despender tempo com os meus amigos.	1	2	3	4	5
Ter tempo suficiente sozinho.	1	2	3	4	5

	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
Pagar pelos tratamentos da minha diabetes é um problema.	1	2	3	4	5

	Discordo totalmente	Discordo	Não concordo nem discordo	Concordo	Concordo totalmente
Ter diabetes torna a minha vida difícil.	1	2	3	4	5

- 8. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?**

Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Alguma vez foi descuidado(a) com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?

[illegible]

- 10.** Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?

[illegible]

- 11.** Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por iniciativa, após se ter sentido pior?

Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?

Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?

[illegible]

14. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma razão que não seja a indicação do médico?

[illegible]

XII- Adesão aos auto-cuidados

As perguntas que se seguem questionam-no acerca dos cuidados com a diabetes durante os últimos **sete** dias. Se esteve doente durante os últimos **sete** dias, por favor lembre-se dos últimos **sete** dias em que não estava doente.

8. Alimentação Geral	Nº de dias							
1.4. Em quantos dos últimos SETE DIAS seguiu uma alimentação saudável?	0	1	2	3	4	5	6	7
1.5. Em média, durante o último mês, quantos DIAS POR SEMANA seguiu um plano alimentar recomendado por algum profissional de saúde?	0	1	2	3	4	5	6	7
1.6. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu cinco ou mais peças de fruta e/ou doses de vegetais (incluindo os da sopa)?	0	1	2	3	4	5	6	7
9. Alimentação específica								
2.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu carnes vermelhas (vaca, porco, cabrito)?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu pão acompanhando a refeição do almoço ou jantar?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS misturou, no acompanhamento da refeição, dois ou mais dos seguintes alimentos: arroz, batatas, massa, feijão?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.4. Em quantos dos últimos SETE DIAS consumiu mais que um copo, de qualquer tipo de bebida alcoólica, às principais refeições?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.5. Em quantos dos últimos SETE DIAS consumiu qualquer tipo de bebida alcoólica, fora das refeições?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.6. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu alimentos doces como bolos, pasteis, compotas, mel, marmelada ou chocolates?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.7. Em quantos dos últimos SETE DIAS adoçou as suas bebidas com açúcar	0	1	2	3	4	5	6	7
10. Actividade física								
3.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS praticou actividade física durante pelo menos 30 minutos? (minutos totais de actividade contínua, inclusive andar)	0	1	2	3	4	5	6	7
3.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS praticou numa sessão de exercício físico específico (como nadar, caminhar, andar de bicicleta) para além da actividade física que faz em casa ou como parte do seu trabalho?	0	1	2	3	4	5	6	7
11. Monitorização de glicemia								
4.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS avaliou o açúcar no sangue?	0	1	2	3	4	5	6	7
4.2. Quantos dias por semana lhe foram recomendado que avaliasse o açúcar no sangue pelo seu médico, enfermeiro, ou farmacêutico?	0	1	2	3	4	5	6	7
12. Cuidados com os pés								
5.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS examinou os seus pés?	0	1	2	3	4	5	6	7
5.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS lavou os seus pés?	0	1	2	3	4	5	6	7
5.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS secou os espaços entre os dedos, depois de os lavar?	0	1	2	3	4	5	6	7
13. Medicamentos								
6.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS, tomou, conforme lhe foi indicado, os seus medicamentos da diabetes?	0	1	2	3	4	5	6	7
OU (se insulina e comprimidos)								
6.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS tomou, conforme lhe foi indicado, injeções de insulina?	0	1	2	3	4	5	6	7
6.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS tomou o número indicado de comprimidos da diabetes?	0	1	2	3	4	5	6	7

Nota: As questões 2.1. e 2.7. devem ser recodificadas invertendo a pontuação: 0=7; 1=6; 2=5; 3=4; 4=3; 5=2; 6=1; 7=0.

O nível de adesão, por dimensão, é obtido pela soma dos itens e dividido pelo nº destes; os resultados (médias) são expressos em dias por semana.

XIII- Índice de complexidade da farmacoterapia

Número total de medicamentos (incluindo medicamentos de uso contínuo ou esporádico, usados quando necessário): _____ medicamentos

Instruções:

1. O ICFT aplica-se às medicações prescritas e às medicações indicadas pelo farmacêutico. Todos os medicamentos avaliados devem ter suas avaliações baseadas exclusivamente em informações da bula/monografia (oficial) ou da prescrição médica (no momento da dispensa ou da alta hospitalar). Nenhuma suposição deve ser feita com base no julgamento clínico de quem está preenchendo.
2. Existem três secções neste índice (A, B e C). Complete cada secção antes de prosseguir para a próxima. No final, some os pontos obtidos nas três secções para obter o ICFT.
3. Quando a mesma medicação (mesmo princípio activo e mesma dosagem) estiver presente na farmacoterapia mais de uma vez em diferentes concentrações (por exemplo, Marevan 5 mg, 3 mg e 1 mg), deverá ser considerada uma só medicação.
4. Nos casos em que a dosagem é opcional, escolha as instruções com a menor dose/frequência (por exemplo, Aerolin spray bombinha 1-2 jactos, 2-3 vezes por dia, terá pontos para 'inaladores de dose medida [bombinha]', '2x dia' e 'dose variável', mas não para 'múltiplas unidades ao mesmo tempo').
5. Em alguns casos a frequência de dose precisa ser calculada (por exemplo, Ranitidina 1 manhã e 1 noite = 2x dia).
6. Em determinadas instruções, como 'usar conforme indicado', o regime não receberá a pontuação sobre a frequência de dose (por exemplo, Prednisolona 5 mg uso conforme indicado).
7. Caso exista mais de uma instrução de frequência de dose para o mesmo medicamento, ele deverá ser pontuado para todas as instruções de frequência de dose (por exemplo, Aerolin spray-bombinha 2 jactos 2x por dia e quando necessário deverá ser pontuado para 'inaladores de dose medida [bombinha]', '2x dia', 'S/N' e também como 'múltiplas unidades ao mesmo tempo').
8. Situações em que duas ou mais medicações são mutuamente exclusivas precisam ser pontuadas duas ou mais vezes com a frequência de dose recomendada e como 'S/N' (por exemplo, Aerolin spray-bombinha ou Aerolin solução para nebulização duas vezes por dia obterá pontuação das formas de dosagem tanto para 'inaladores de dose medida' como para 'nebulizador', e precisa ser pontuada duas vezes para '2x dia S/N').
9. Casos em que não exista uma opção adequada, escolha a opção mais aproximada da realidade do paciente (por exemplo, 'seis vezes por dia' pode ser considerado como '4/4 h')

Obs.: S/N = se necessário.

A) Circule o peso correspondente para cada forma de dosagem presente na farmacoterapia (SOMENTE UMA VEZ):

Formas de dosagem		Peso
Oral	Cápsulas/comprimidos	1
	Gargarejos/colutórios	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos	2
	Pós/grânulos	2
	Spray/comprimidos sublinguais	2
Tópico	Cremes/géis/pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos transdérmicos/ <i>patches</i>	2
	Spray de uso tópico	1
Ouvido, Olhos e Nariz	Gotas/cremes/pomadas para o ouvido	3
	Colírios/gotas para os olhos	3
	Géis/pomadas para os olhos	3
	Gotas/cremes/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2

XIII- Índice de complexidade da farmacoterapia

Inalação	<i>Accuhalers</i> (pó seco para inalação/diskus)	3
	<i>Aerolizers</i> (cápsulas para inalação)	3
	Inaladores de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sónico)	5
	Oxigénio/concentrador	3
	<i>Turbuhalers</i> (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó seco	3
Outros	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injecções:	
	- Pré-carregadas	3
	- Ampolas/frascos-ampolas	4
	Supositórios/óvulos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositório	2
	Cremes vaginais	2
Total secção A		

B) Para cada medicação da farmacoterapia marque [v] no quadro correspondente, com sua frequência de dose. Então, some o número de [v] em cada categoria (frequência de dose) e multiplique pelo peso determinado para essa categoria. Nos casos em que não exista uma opção exacta, escolher a melhor opção.

Frequência de dose	Medicações	Total	Peso	Total x Peso
1x dia			1	
1x dia S/N			0,5	
2x dia			2	
2x dia S/N			1	
3x dia			3	
3x dia S/N			1,5	
4x dia			4	
4x dia S/N			2	
12/12 h			2,5	
12/12 h S/N			1,5	
8/8 h			3,5	
8/8 h S/N			2	
6/6 h			4,5	
6/6 h S/N			2,5	
4/4 h			6,5	
4/4 h S/N			3,5	
2/2 h			12,5	
2/2 h S/N			6,5	
S/N			0,5	
Dias alternados ou menor frequência			2	
Oxigénio S/N			1	
Oxigénio < 5 h			2	
Oxigénio > 15 h			3	
Total secção B				

XIII- Índice de complexidade da farmacoterapia

C) Marque [V] no quadro que corresponde às instruções adicionais, caso presentes na medicação. Então, some o número de [V] em cada categoria (instruções adicionais) e multiplique pelo peso correspondente da categoria.

Instruções adicionais	Medicações	Total	Peso	Total x Peso
Partir ou triturar o comprimido				1
Dissolver o comprimido/pó				1
Múltiplas unidades ao mesmo tempo (2 comprimidos, 2 jactos)				1
Dose variável (1-2 cápsulas, 2-3 jactos)				1
Tomar/usar em horário específico (manhã, noite, 8AM)				1
Relação com alimento (com alimento, antes das refeições, depois das refeições)				1
Tomar com líquido específico				1
Tomar/usar conforme indicado				2
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente				2
Doses alternadas (1 manhã e 2 noite, 1/2 em dias alternados)				2
Total secção C				

Total da complexidade da farmacoterapia = Total secção A_____ + Total secção B_____ + Total secção C_____

XIV- Perfil Farmacoterapêutico

Problema de Saúde	Controlado (S/N)	Preocupa (S/N)	Princípio activo	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Conhece (S/N)					N	E	S
							Nome	Dose	Indicação	Como utilizar	Precauções, contra-indic. e RAM			

S/N: Sim/Não; **Contra-indic.:** contra-indicações; **RAM:** Reacções Adversas ao Medicamento; **N:** Necessidade; **E:** Efectividade; **S:** Segurança.

N.º DE REFERÊNCIA - I

Instrumento de Intervenção

Nome: _____ **N. sócio:** _____

Morada: _____

Telefone: _____ **E-mail:** _____

Data: _____

Duração: _____

Próxima consulta:

Dia: _____ **Às:** _____

I- Perfil Farmacoterapêutico

Problema de Saúde	Controlado (S/N)	Preocupa (S/N)	Princípio activo	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Conhece (S/N)					N	E	S
							Nome	Dose	Indicação	Como utilizar	Precauções, contra-indic. e RAM			

S/N: Sim/Não; **Contra-indic.:** contra-indicações; **RAM:** Reacções Adversas ao Medicamento; **N:** Necessidade; **E:** Efectividade; **S:** Segurança.

I- Perfil Farmacoterapêutico

Alterações à terapêutica

Problema de Saúde	Controlado (S/N)	Preocupa (S/N)	Princípio activo	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Conhece (S/N)					N	E	S
							Nome	Dose	Indicação	Como utilizar	Precauções, contra-indic. e RAM			

S/N: Sim/Não; **Contra-indic.:** contra-indicações; **RAM:** Reacções Adversas ao Medicamento; **N:** Necessidade; **E:** Efectividade; **S:** Segurança.

II – Experiência com a medicação e problemas a resolver

1. Actualmente utiliza insulina?

☐₁ Não ☐₂ Sim

Se respondeu sim:

1.1. Quantas vezes por dia administra insulina

☐₁ 1 vez por dia (de **manhã**)

☐₂ 1 vez por dia (à **noite**)

☐₃ 2 vezes por dia

☐₄ 3 vezes por dia

☐₅ 4 ou mais vezes por dia

1.2. Há quanto tempo utiliza insulina? _____ anos

1.3. Administra insulina desde que teve o diagnóstico de diabetes?

☐₁ Não ☐₂ Sim

2. Actualmente toma algum dos seguintes comprimidos para a diabetes?

Medicamento	Não	Sim
Acarbose	1	2
Glibenclamida	1	2
Glicazida	1	2
Glimepirida	1	2
Glipizida	1	2
Metformina	1	2
Nateglinida	1	2
Pioglitazona	1	2
Sitagliptina	1	2
Vildagliptina	1	2
Saxagliptina	1	2
Outro: _____	1	2
Outro: _____	1	2

3. No ano passado, o seu médico fez alterações na dosagem dos seus medicamentos (insulina ou comprimidos) baseadas nos resultados dos testes de açúcar no sangue que faz em casa?

☐₁ Não ☐₂ Sim ☐₃ Não utilizo medicamentos ☐₄ Não realizo testes

4. No ano passado, **você** fez alterações na dosagem dos seus medicamentos (insulina ou comprimidos) baseadas nos resultados dos testes de açúcar no sangue que faz em casa?

☐₁ Não ☐₂ Sim ☐₃ Não utilizo medicamentos ☐₄ Não realizo testes

5. Altera a altura em que come ou o que come com base nos resultados dos testes de açúcar no sangue que faz em casa?

☐₁ Não ☐₂ Sim ☐₃ Não realizo testes

6. Pensou em alterar a dose de insulina com base nos resultados dos testes de açúcar no sangue que faz em casa?

☐₁ Não ☐₂ Sim ☐₃ Não utilizo insulina ☐₄ Não realizo testes

II – Experiência com a medicação e problemas a resolver

Experiência com a medicação

Experiência com medicação	Qual a atitude do paciente face a ter de tomar medicação?	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	O que quer/espera o paciente da sua terapia? (expectativas)	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	Qual o interesse do paciente na sua terapia? (interessa, preocupa)	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	Até que ponto o paciente entende a sua medicação?	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	Existe algum aspecto cultural, religioso ou ético que possa influenciar o paciente a tomar/não tomar a medicação?	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N

Alergias e Alertas	Alergias a medicamentos (medicamento, tempo, reacção: <i>rash</i> , choque, asma, náuseas)
	RAM no passado
	Outros alertas/ Saúde/ Necessidades especiais (visão, audição, mobilidade, escolaridade, incapacidade)

História médica passada (patologias relevantes, hospitalização, procedimentos cirúrgicos, lesões, gravidez)

II – Experiência com a medicação e problemas a resolver

Problemas farmacoterapêuticos a serem resolvidos

Problemas farmacoterapêuticos	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Indicações
		Terapêutica não necessária <input type="checkbox"/> Sem indicação médica <input type="checkbox"/> Terapia duplicada <input type="checkbox"/> Terapia não indicada <input type="checkbox"/> Tratamento evitável <input type="checkbox"/> Automedicação Necessidades terapêuticas adicionais <input type="checkbox"/> Condição não tratada <input type="checkbox"/> Prevenção/profilaxia <input type="checkbox"/> Sinergismo/Potenciamento
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Efectividade
		Necessidade droga diferente <input type="checkbox"/> Droga mais efectiva disponível <input type="checkbox"/> Terapêutica refractária <input type="checkbox"/> Dosagem inapropriada <input type="checkbox"/> Não efectiva para condição médica Dosagem muito baixa <input type="checkbox"/> Dose errada <input type="checkbox"/> Posologia inapropriada <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Duração inapropriada
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Segurança
		Reacção adversa medicamentosa <input type="checkbox"/> Efeito indesejável <input type="checkbox"/> Droga insegura para o paciente <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Dosagem administrada ou mudança muito rápida <input type="checkbox"/> Reacção alérgica <input type="checkbox"/> Contra-indicação Dosagem muito elevada <input type="checkbox"/> Dose errada <input type="checkbox"/> Duração inapropriada <input type="checkbox"/> Posologia inapropriada <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Administração incorrecta
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Compliance
		Noncompliance <input type="checkbox"/> Indicações e compreensão <input type="checkbox"/> Prefere não tomar <input type="checkbox"/> Esquece de tomar <input type="checkbox"/> Elevado custo do medicamento <input type="checkbox"/> Não consegue engolir/administrar <input type="checkbox"/> Medicamento não disponível

_____ Sem Problema(s) Farmacoterapêutico(s) neste momento

III – Dados clínicos

1. Tem medidor de pressão arterial:

☐₁ Sim ☐₂ Não

Se respondeu sim:

- 1.1. Sabe utilizar o aparelho correctamente:

☐₁ Sim ☐₂ Não

- 1.2. Mede regularmente a pressão arterial:

☐₁ Sim ☐₂ Não

2. Tem aparelho de automonitorização de glicemia capilar:

☐₁ Sim ☐₂ Não

Se respondeu sim:

- 2.1. Sabe utilizar o aparelho correctamente:

☐₁ Sim ☐₂ Não

- 2.2. Mede regularmente a glicémia:

☐₁ Sim ☐₂ Não

Objectivos terapêuticos	Parâmetros Bioquímicos			
	Parâmetro	Valor medido	Objectivo	Observações
	PAS (1) (mmHg)			
	PAD (1) (mmHg)			
	PAS (2) (mmHg)			
	PAD (2) (mmHg)			
	Glicémia JJ (mg/dL)			
	Glicémia PP (mg/dL)			
	HbA1c (%)			

Plano de actividades		
Ação a implementar	Como implementar	Adesão do paciente

Plano de Cuidados	Intervenção Farmacêutica			
		Sim	Não	Resultado
	Reportei os problemas _____ ao médico (contacto pessoal/telefone/carta)			
	Referenciei à consulta médica			
	Prestei aconselhamento sobre a terapêutica			
	Horário tomas			
	Auxiliares de administração (caixas)			
	Manuseamento dispositivos de administração			
	Outros: _____			
	Prestei aconselhamento sobre medidas não farmacológicas			
	Actividade física			
	Alimentação			
	Álcool			
	Tabaco			
	Podologia			
	Ensinei uso correcto dos dispositivos de autovigilância/monitorização			
	Outra: _____			

Informações	Outras informações	
	Próxima consulta médica	Data: _____
	Próxima Avaliação Farmacêutica	Data: _____
	Tempo da avaliação Farmacêutica	_____ minutos
	Outras informações	

Apéndice C

**“Instrumento de recogida de datos – Fase II
(Versión Final)”**

Instrumento recolha dados

(Gestão da Farmacoterapia)

Este é um trabalho de investigação sobre o perfil farmacoterapêutico de pacientes com *diabetes mellitus*. Para isso gostaria de contar a com sua colaboração para responder a este questionário. São realizadas perguntas sobre o cuidado com saúde, hábitos de vida diários, sobre os seus conhecimentos da patologia e sobre o tratamento farmacológico. Serão também realizadas medições da pressão arterial, da altura e peso, bem como de parâmetros bioquímicos para os quais será necessária a recolha de sangue, num laboratório independente ao estudo. Estes parâmetros vão determinar o controlo da sua diabetes, tanto no momento presente como nos últimos 3 meses.

Será realizado um acompanhamento da sua terapêutica, durante 6 meses, de modo a torná-la mais eficaz e segura com o objectivo de controlar a sua diabetes.

Esta investigação é independente do seu tratamento. Será assegurado o anonimato do questionário, a confidencialidade das respostas e a garantia da utilização dos dados apenas para fins estatísticos.

Se tiver alguma dúvida antes de decidir poderá fazê-lo.

Faro, ____ de _____ de 201__

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome do Investigador: *Tânia Isabel Martins Nascimento*

Assinatura: _____

Instrumento recolha dados

I- Dados Pessoais

1.16. Data de Nascimento: ____/____/____

Idade: _____

1.17. Sexo:

☐₁ Masculino ☐₂ Feminino

1.18. Estado civil:

☐₁ Casado(a)/União de facto ☐₂ Viúvo(a) ☐₃ Solteiro(a) ☐₄ Divorciado(a) ☐₅ Outra

1.19. Quantas pessoas vivem consigo:

☐₁ Vivo sozinho ☐₂ 1 pessoa ☐₃ 2 pessoas ☐₄ 3 pessoas ☐₅ 4 pessoas ☐₅ + de 4 pessoas

1.20. Profissão:

☐₁ Reformado
☐₂ Desempregado
☐₃ Trabalhador por conta própria
☐₄ Trabalhador por conta de outrem
☐₅ Dona de casa
☐₆ Outro

1.21. Habilitações literárias:

☐₁ Não sabe ler nem escrever
☐₂ 1º Ciclo (4ª Classe)
☐₃ 2º Ciclo (Ciclo Preparatório)
☐₄ 3º Ciclo (9º ano)
☐₅ Ensino Secundário
☐₆ Ensino Superior

1.6.1. Se respondeu, não sabe ler nem escrever, entende alguma informação/indicação escrita:

☐₁ Não ☐₂ Sim

1.22. Tem cuidadores:

☐₁ Não, é totalmente autónomo
☐₂ Sim

1.7.1. Se respondeu, sim, refira quem:

☐₁ Familiares com quem vive
☐₂ Familiares que se dirigem a casa para prestar auxílio
☐₃ Empresa de prestação de serviços

Relativamente ao apoio da sua família, amigos ou outros nos cuidados com a diabetes

1.23. Quem o(a) ajuda mais a lidar com a diabetes? (apenas 1 resposta)

☐₁ Marido/Mulher
☐₂ Outro familiar
☐₃ Amigos
☐₄ Médico
☐₅ Enfermeiro(a)
☐₆ Outro profissional de saúde
☐₇ Ninguém

1.24. Tem dificuldades:

☐₁ Auditivas
☐₂ Visuais
☐₃ Mobilidade, mas não acamado
☐₄ Mobilidade, acamado

II – Dados Clínicos

2.11. Diagnóstico familiar de Diabetes (outros familiares com diabetes):

☐₁ Não ☐₂ Sim

2.1.1. Se respondeu sim, refira o tipo da diabetes:

☐₁ Tipo 1 ☐₂ Tipo 2 ☐₃ Não sabe

2.1.2. Se respondeu sim, indique o grau de parentesco:

☐₁ Pai/Mãe

☐₂ Irmão/Irmã

☐₃ Tio/Tia

☐₄ Filho/Filha

☐₅ Primo/Prima

☐₆ Outro: _____

2.12. Tempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus: _____ anos

2.13. Problemas de saúde (outros):

☐₁ HTA

☐₂ Dislipidemia

☐₃ Refluxo gastroesofágico

☐₄ Úlcera Péptica

☐₅ Asma

☐₆ Osteoartrose

☐₇ Depressão

☐₈ Ansiedade

☐₉ Doenças da tireóide

☐₁₀ Cataratas

☐₁₁ Outro _____

2.14. Complicações diabéticas:

☐₁ Retinopatia

☐₂ Neuropatia diabética/Pé diabético

☐₃ Nefropatia diabética

☐₄ Enfarte agudo do miocárdio (EAM)

☐₅ Acidente vascular cerebral (AVC)

☐₆ Outra: _____

III- Parâmetros Cardiometabólicos

Parâmetros recolhidos por análises clínicas, exceto dados antropométricos, glicémia e pressão arterial, medidos aquando da aplicação do questionário.

Dados antropométricos

- 1.25. Peso atual: _____ kg
1.26. Altura: _____ cm
1.27. Perímetro cintura: _____ cm

Pressão arterial

- 1.28. Pressão arterial sistólica(1): _____ mmHg
1.29. Pressão arterial diastólica(1): _____ mmHg

1.30. Pressão arterial sistólica(2): _____ mmHg
1.31. Pressão arterial diastólica(2): _____ mmHg

Dislipidémia

- 1.32. Colesterol total: _____ mg/dL
1.33. Colesterol LDL: _____ mg/dL
1.34. Colesterol HDL: _____ mg/dL
1.35. Triglicéridos: _____ mg/dL

Glicémia

- 1.36. Glicémia jejum: _____ mg/dL
1.37. Glicémia pós-prandial: _____ mg/dL
1.38. HbA1c: _____ %

Outros

- 1.39. Péptido C: _____

IV- Conhecimento sobre diabetes

Relativamente à Diabetes e aos seus cuidados.

Como classifica o seu conhecimento sobre:					
	Pobre		Bom		Excelente
Todos os cuidados com a diabetes	1	2	3	4	5
Como lidar com o stress	1	2	3	4	5
A dieta para controlar o açúcar no sangue	1	2	3	4	5
Os tipos de exercício nos cuidados com a diabetes	1	2	3	4	5
Os medicamentos que toma	1	2	3	4	5
Como interpretar os resultados das medições do açúcar no sangue	1	2	3	4	5
Como a dieta, o exercício e os medicamentos afectam os níveis de açúcar no sangue	1	2	3	4	5
A prevenção e tratamento de níveis elevados no sangue	1	2	3	4	5
A prevenção e tratamento de níveis baixos no sangue	1	2	3	4	5
A prevenção das complicações a longo prazo da diabetes	1	2	3	4	5
Os cuidados com os pés	1	2	3	4	5
Os benefícios de melhorar os níveis de açúcar no sangue	1	2	3	4	5

15. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?

[illegible]

16. Alguma vez foi descuidado(a) com as horas da toma dos medicamentos para a sua doença?

Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por se ter sentido melhor?

Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença, por iniciativa, após se ter sentido pior?

[illegible]

19. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?

Sempre	Quase sempre	Com frequência	Por vezes	Raramente	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?

[illegible]

21. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma razão que não seja a indicação do médico?

[illegible]

VI- Adesão aos auto-cuidados

As perguntas que se seguem questionam-no acerca dos cuidados com a diabetes durante os últimos **sete** dias. Se esteve doente durante os últimos **sete** dias, por favor lembre-se dos últimos **sete** dias em que não estava doente.

14. Alimentação Geral	Nº de dias							
1.7. Em quantos dos últimos SETE DIAS seguiu uma alimentação saudável?	0	1	2	3	4	5	6	7
1.8. Em média, durante o último mês, quantos DIAS POR SEMANA seguiu um plano alimentar recomendado por algum profissional de saúde?	0	1	2	3	4	5	6	7
1.9. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu cinco ou mais peças de fruta e/ou doses de vegetais (incluindo os da sopa)?	0	1	2	3	4	5	6	7
15. Alimentação específica								
2.8. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu carnes vermelhas (vaca, porco, cabrito)?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.9. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu pão acompanhando a refeição do almoço ou jantar?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.10. Em quantos dos últimos SETE DIAS misturou, no acompanhamento da refeição, dois ou mais dos seguintes alimentos: arroz, batatas, massa, feijão?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.11. Em quantos dos últimos SETE DIAS consumiu mais que um copo, de qualquer tipo de bebida alcoólica, às principais refeições?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.12. Em quantos dos últimos SETE DIAS consumiu qualquer tipo de bebida alcoólica, fora das refeições?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.13. Em quantos dos últimos SETE DIAS comeu alimentos doces como bolos, pasteis, compotas, mel, marmelada ou chocolates?	0	1	2	3	4	5	6	7
2.14. Em quantos dos últimos SETE DIAS adoçou as suas bebidas com açúcar	0	1	2	3	4	5	6	7
16. Actividade física								
3.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS praticou actividade física durante pelo menos 30 minutos? (minutos totais de actividade contínua, inclusive andar)	0	1	2	3	4	5	6	7
3.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS praticou numa sessão de exercício físico específico (como nadar, caminhar, andar de bicicleta) para além da actividade física que faz em casa ou como parte do seu trabalho?	0	1	2	3	4	5	6	7
17. Monitorização de glicemia								
4.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS avaliou o açúcar no sangue?	0	1	2	3	4	5	6	7
4.4. Quantos dias por semana lhe foi recomendado que avaliasse o açúcar no sangue pelo seu médico, enfermeiro, ou farmacêutico?	0	1	2	3	4	5	6	7
18. Cuidados com os pés								
5.4. Em quantos dos últimos SETE DIAS examinou os seus pés?	0	1	2	3	4	5	6	7
5.5. Em quantos dos últimos SETE DIAS lavou os seus pés?	0	1	2	3	4	5	6	7
5.6. Em quantos dos últimos SETE DIAS secou os espaços entre os dedos, depois de os lavar?	0	1	2	3	4	5	6	7
19. Medicamentos								
6.1. Em quantos dos últimos SETE DIAS, tomou, conforme lhe foi indicado, os seus medicamentos da diabetes?	0	1	2	3	4	5	6	7
OU (se insulina e comprimidos)								
6.2. Em quantos dos últimos SETE DIAS tomou, conforme lhe foi indicado, injeções de insulina?	0	1	2	3	4	5	6	7
6.3. Em quantos dos últimos SETE DIAS tomou o número indicado de comprimidos da diabetes?	0	1	2	3	4	5	6	7
20. Hábitos tabágicos								
7.1. Fumou um cigarro, ainda que só uma passa, durante os últimos SETE DIAS?	Não			Sim				
7.1.1. Se sim, quantos cigarros fuma, habitualmente, num dia?	Nº cigarros							
7.2. Quando fumou o seu último cigarro?								
<input type="checkbox"/> Nunca fumou <input type="checkbox"/> Há + de 2 anos atrás <input type="checkbox"/> 1 - 2 anos atrás <input type="checkbox"/> 4 - 12 meses atrás								
<input type="checkbox"/> 1 - 3 meses atrás <input type="checkbox"/> No último mês <input type="checkbox"/> Hoje								

Nota: As questões 2.1. e 2.7. devem ser recodificadas invertendo a pontuação: 0=7; 1=6; 2=5; 3=4; 4=3; 5=2; 6=1; 7=0.

O nível de adesão, por dimensão, é obtido pela soma dos itens e dividido pelo nº destes; os resultados (médias) são expressos em dias por semana.

VII- Índice de complexidade da farmacoterapia

Número total de medicamentos (incluindo medicamentos de uso contínuo ou esporádico, usados quando necessário): _____ medicamentos

Instruções:

1. O ICFT aplica-se às medicações prescritas e às medicações indicadas pelo farmacêutico. Todos os medicamentos avaliados devem ter suas avaliações baseadas exclusivamente em informações da bula/monografia (oficial) ou da prescrição médica (no momento da dispensa ou da alta hospitalar). Nenhuma suposição deve ser feita com base no julgamento clínico de quem está preenchendo.
2. Existem três secções neste índice (A, B e C). Complete cada secção antes de prosseguir para a próxima. No final, some os pontos obtidos nas três secções para obter o ICFT.
3. Quando a mesma medicação (mesmo princípio activo e mesma dosagem) estiver presente na farmacoterapia mais de uma vez em diferentes concentrações (por exemplo, Marevan 5 mg, 3 mg e 1 mg), deverá ser considerada uma só medicação.
4. Nos casos em que a dosagem é opcional, escolha as instruções com a menor dose/frequência (por exemplo, Aerolin spray bombinha 1-2 jactos, 2-3 vezes por dia, terá pontos para 'inaladores de dose medida [bombinha]', '2x dia' e 'dose variável', mas não para 'múltiplas unidades ao mesmo tempo').
5. Em alguns casos a frequência de dose precisa ser calculada (por exemplo, Ranitidina 1 manhã e 1 noite = 2x dia).
6. Em determinadas instruções, como 'usar conforme indicado', o regime não receberá a pontuação sobre a frequência de dose (por exemplo, Prednisolona 5 mg uso conforme indicado).
7. Caso exista mais de uma instrução de frequência de dose para o mesmo medicamento, ele deverá ser pontuado para todas as instruções de frequência de dose (por exemplo, Aerolin spray-bombinha 2 jactos 2x por dia e quando necessário deverá ser pontuado para 'inaladores de dose medida [bombinha]', '2x dia', 'S/N' e também como 'múltiplas unidades ao mesmo tempo').
8. Situações em que duas ou mais medicações são mutuamente exclusivas precisam ser pontuadas duas ou mais vezes com a frequência de dose recomendada e como 'S/N' (por exemplo, Aerolin spray-bombinha ou Aerolin solução para nebulização duas vezes por dia obterá pontuação das formas de dosagem tanto para 'inaladores de dose medida' como para 'nebulizador', e precisa ser pontuada duas vezes para '2x dia S/N').
9. Casos em que não exista uma opção adequada, escolha a opção mais aproximada da realidade do paciente (por exemplo, 'seis vezes por dia' pode ser considerado como '4/4 h')

Obs.: S/N = se necessário.

A) Circule o peso correspondente para cada forma de dosagem presente na farmacoterapia (SOMENTE UMA VEZ):

Formas de dosagem		Peso
Oral	Cápsulas/comprimidos	1
	Gargarejos/colutórios	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos	2
	Pós/grânulos	2
	Spray/comprimidos sublinguais	2
Tópico	Cremes/géis/pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos transdérmicos/ <i>patches</i>	2
	Spray de uso tópico	1
Ouvido, Olhos e Nariz	Gotas/cremes/pomadas para o ouvido	3
	Colírios/gotas para os olhos	3
	Géis/pomadas para os olhos	3
	Gotas/cremes/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2

VII- Índice de complexidade da farmacoterapia

Inalação	<i>Accuhalers</i> (pó seco para inalação/diskus)	3
	<i>Aerolizers</i> (cápsulas para inalação)	3
	Inaladores de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sônico)	5
	Oxigénio/concentrador	3
	<i>Turbuhalers</i> (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó seco	3
Outros	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injecções:	
	- Pré-carregadas	3
	- Ampolas/frascos-ampolas	4
	Supositórios/óvulos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositório	2
	Cremes vaginais	2
Total secção A		

B) Para cada medicação da farmacoterapia marque [v] no quadro correspondente, com sua frequência de dose. Então, some o número de [v] em cada categoria (frequência de dose) e multiplique pelo peso determinado para essa categoria. Nos casos em que não exista uma opção exacta, escolher a melhor opção.

Frequência de dose	Medicações	Total	Peso	Total x Peso
1x dia			1	
1x dia S/N			0,5	
2x dia			2	
2x dia S/N			1	
3x dia			3	
3x dia S/N			1,5	
4x dia			4	
4x dia S/N			2	
12/12 h			2,5	
12/12 h S/N			1,5	
8/8 h			3,5	
8/8 h S/N			2	
6/6 h			4,5	
6/6 h S/N			2,5	
4/4 h			6,5	
4/4 h S/N			3,5	
2/2 h			12,5	
2/2 h S/N			6,5	
S/N			0,5	
Dias alternados ou menor frequência			2	
Oxigénio S/N			1	
Oxigénio < 5 h			2	
Oxigénio > 15 h			3	
Total secção B				

VII- Índice de complexidade da farmacoterapia

C) Marque [V] no quadro que corresponde às instruções adicionais, caso presentes na medicação. Então, some o número de [V] em cada categoria (instruções adicionais) e multiplique pelo peso correspondente da categoria.

Instruções adicionais	Medicações	Total	Peso	Total x Peso
Partir ou triturar o comprimido				1
Dissolver o comprimido/pó				1
Múltiplas unidades ao mesmo tempo (2 comprimidos, 2 jactos)				1
Dose variável (1-2 cápsulas, 2-3 jactos)				1
Tomar/usar em horário específico (manhã, noite, 8AM)				1
Relação com alimento (com alimento, antes das refeições, depois das refeições)				1
Tomar com líquido específico				1
Tomar/usar conforme indicado				2
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente				2
Doses alternadas (1 manhã e 2 noite, 1/2 em dias alternados)				2
Total secção C				

Total da complexidade da farmacoterapia = Total secção A_____ + Total secção B_____ + Total secção C_____

VIII- Perfil Farmacoterapêutico

Problema de Saúde	Controlado (S/N)	Preocupa (S/N)	Princípio activo	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Conhece (S/N)					N	E	S
							Nome	Dose	Indicação	Como utilizar	Precauções, contra-indic. e RAM			

S/N: Sim/Não; **Contra-indic.:** contra-indicações; **RAM:** Reacções Adversas ao Medicamento; **N:** Necessidade; **E:** Efectividade; **S:** Segurança.

N.º DE REFERÊNCIA - I

Instrumento de Intervenção

Nome: _____ N. sócio: _____

Morada: _____

Telefone: _____ E-mail: _____

Data: _____

Duração: _____

Próxima consulta:

Dia: _____ Às: _____

I- Perfil Farmacoterapêutico

Problema de Saúde	Controlado (S/N)	Preocupa (S/N)	Princípio activo	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Conhece (S/N)					N	E	S
							Nome	Dose	Indicação	Como utilizar	Precauções, contra-indic. e RAM			

S/N: Sim/Não; **Contra-indic.:** contra-indicações; **RAM:** Reacções Adversas ao Medicamento; **N:** Necessidade; **E:** Efectividade; **S:** Segurança.

I- Perfil Farmacoterapêutico

Alterações à terapêutica

Data/Razão	Princípio activo	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Conhece (S/N)					N	E	S
					Nome	Dose	Indicação	Como utilizar	Precauções, contra-indic. e RAM			

S/N: Sim/Não; **Contra-indic.:** contra-indicações; **RAM:** Reacções Adversas ao Medicamento; **N:** Necessidade; **E:** Efectividade; **S:** Segurança.

II – Experiência com a medicação e problemas a resolver

Experiência com a medicação

Experiência com medicação	Qual a atitude do paciente face a ter de tomar medicação?	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	O que quer/espera o paciente da sua terapia? (expectativas)	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	Qual o interesse do paciente na sua terapia? (interessa, preocupa)	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	Até que ponto o paciente entende a sua medicação?	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N
	Existe algum aspecto cultural, religioso ou ético que possa influenciar o paciente a tomar/não tomar a medicação?	Necessita de atenção no plano de cuidados?	
		S	N

II – Experiência com a medicação e problemas a resolver

Problemas farmacoterapêuticos a serem resolvidos

Problemas farmacoterapêuticos	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Indicações Terapêutica não necessária <input type="checkbox"/> Sem indicação médica <input type="checkbox"/> Terapia duplicada <input type="checkbox"/> Terapia não indicada <input type="checkbox"/> Tratamento evitável <input type="checkbox"/> Automedicação Necessidades terapêuticas adicionais <input type="checkbox"/> Condição não tratada <input type="checkbox"/> Prevenção/profilaxia <input type="checkbox"/> Sinergismo/Potenciamento
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Efectividade Necessidade droga diferente <input type="checkbox"/> Droga mais efectiva disponível <input type="checkbox"/> Terapêutica refractária <input type="checkbox"/> Dosagem inapropriada <input type="checkbox"/> Não efectiva para condição médica Dosagem muito baixa <input type="checkbox"/> Dose errada <input type="checkbox"/> Posologia inapropriada <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Duração inapropriada
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Segurança Reacção adversa medicamentosa <input type="checkbox"/> Efeito indesejável <input type="checkbox"/> Droga insegura para o paciente <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Dosagem administrada ou mudança muito rápida <input type="checkbox"/> Reacção alérgica <input type="checkbox"/> Contra-indicação Dosagem muito elevada <input type="checkbox"/> Dose errada <input type="checkbox"/> Duração inapropriada <input type="checkbox"/> Posologia inapropriada <input type="checkbox"/> Interação medicamentosa <input type="checkbox"/> Administração incorrecta
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	Compliance Noncompliance <input type="checkbox"/> Indicações e compreensão <input type="checkbox"/> Prefere não tomar <input type="checkbox"/> Esquece de tomar <input type="checkbox"/> Elevado custo do medicamento <input type="checkbox"/> Não consegue engolir/administrar <input type="checkbox"/> Medicamento não disponível
	Condições médicas e problemas farmacoterapêuticos envolvidos	

____ Sem Problema(s) Farmacoterapêutico(s) neste momento

III – Dados clínicos e Avaliação da Situação

Objectivos terapêuticos	Parâmetros Bioquímicos			
	Parâmetro	Valor medido	Objectivo	Observações
	PAS (1) (mmHg)			
	PAD (1) (mmHg)			
	PAS (2) (mmHg)			
	PAD (2) (mmHg)			
	Glicémia JJ (mg/dL)			
	Glicémia PP (mg/dL)			

Avaliação da Situação	Informação Subjetiva	
	Informação Objetiva	
	Avaliação da Situação	

IV – Intervenção

Plano de actividades			
Data	Acção a implementar	Como implementar	Adesão do paciente

Plano de Cuidados	Intervenção Farmacêutica			
		Sim	Não	Resultado
	Reportei os problemas _____ ao médico (contacto pessoal/telefone/carta)			
	Referenciei à consulta médica			
	Prestei aconselhamento sobre a terapêutica			
	Horário tomas			
	Auxiliares de administração (caixas)			
	Manuseamento dispositivos de administração			
	Outros: _____			
	Prestei aconselhamento sobre medidas não farmacológicas			
	Actividade física			
	Alimentação			
	Álcool			
	Tabaco			
	Podologia			
	Ensinei uso correcto dos dispositivos de autovigilância/monitorização			
Outra: _____				

Informações	Outras informações	
	Próxima consulta médica	Data: _____
	Próxima Avaliação Farmacêutica	Data: _____
	Tempo da avaliação Farmacêutica	_____ minutos
	Outras informações relevantes	

Apéndice D

“Parecer del Comité de Ética”

DECLARAÇÃO

I — Franco Manuel Abiaguense Dias Gomes, portador do bilhete de identidade n.º 1926101, emitido pelo Arquivo de Identificação de Faro, residente em Rua Almeida Garrett, n.º 31, 3.º A, 8000-396 Faro, na qualidade de representante legal da A.E.D.M.A.D.A. - Associação para o Estudo do Doente Diabético do Alentejo e Apoio ao Doente Diabético do Alentejo, com sede em Urbanização Santo António do Alentejo, Lote 64, R/C declara pela presente, que a sua representada encontra-se a colaborar no Projecto de Domínio da Professora Tânia Nascimento (Doutora em Licenciatura em Farmácia e do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas), com permissão para aceder aos dados Clínicos desta Instituição em contexto de sigilo profissional e dever ético, na consulta e acompanhamento farmacológico.
Reafirma os compromissos constantes no Projecto.

Faro, 31 de Janeiro de 2011

O Presidente da Direcção da A.E.D.M.A.D.A.


CLÍNICA DE DIABETES


Francisco Manuel Abiaguense Dias Gomes

31
A.E.D.M.A.D.A.